

DIE ZEITABHÄNGIGKEIT DER
ELEKTROLYTVERÄNDERUNGEN IM GEHIRN
UND ANDEREN ORGANEN IN TIEFER HYPOTHERMIE

Christoph Müller

München 1967



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554020_0015

AUS DER EXPERIMENTELLEN ABTEILUNG (PROF. DR. W. BRENDL)
DER CHIRURGISCHEN KLINIK DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN
(Professor Dr. Dr. h. c. R. ZENKER)

DIE ZEITABHÄNGIGKEIT DER ELEKTROLYTVERÄNDERUNGEN
IM GEHIRN UND ANDEREN ORGANEN IN TIEFER HYPOTHERMIE

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Christoph Müller
aus München

München 1967

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Professor Dr. W. BRENDEL
Dekan: Professor Dr. M. KIESE

Tag der mündlichen Prüfung: 21. 2. 1967



Meinen Eltern zugeeignet

1.	Einleitung	1
2.	Die Eltern	2
3.	Die Eltern	3
4.	Die Eltern	4
5.	Die Eltern	5
6.	Die Eltern	6
7.	Die Eltern	7
8.	Die Eltern	8
9.	Die Eltern	9
10.	Die Eltern	10
11.	Die Eltern	11
12.	Die Eltern	12
13.	Die Eltern	13
14.	Die Eltern	14
15.	Die Eltern	15
16.	Die Eltern	16
17.	Die Eltern	17
18.	Die Eltern	18
19.	Die Eltern	19
20.	Die Eltern	20
21.	Die Eltern	21
22.	Die Eltern	22
23.	Die Eltern	23
24.	Die Eltern	24
25.	Die Eltern	25
26.	Die Eltern	26
27.	Die Eltern	27
28.	Die Eltern	28
29.	Die Eltern	29
30.	Die Eltern	30
31.	Die Eltern	31
32.	Die Eltern	32
33.	Die Eltern	33
34.	Die Eltern	34
35.	Die Eltern	35
36.	Die Eltern	36
37.	Die Eltern	37
38.	Die Eltern	38
39.	Die Eltern	39
40.	Die Eltern	40
41.	Die Eltern	41
42.	Die Eltern	42
43.	Die Eltern	43
44.	Die Eltern	44
45.	Die Eltern	45
46.	Die Eltern	46
47.	Die Eltern	47
48.	Die Eltern	48
49.	Die Eltern	49
50.	Die Eltern	50
51.	Die Eltern	51
52.	Die Eltern	52
53.	Die Eltern	53
54.	Die Eltern	54
55.	Die Eltern	55
56.	Die Eltern	56
57.	Die Eltern	57
58.	Die Eltern	58
59.	Die Eltern	59
60.	Die Eltern	60
61.	Die Eltern	61
62.	Die Eltern	62
63.	Die Eltern	63
64.	Die Eltern	64
65.	Die Eltern	65
66.	Die Eltern	66
67.	Die Eltern	67
68.	Die Eltern	68
69.	Die Eltern	69
70.	Die Eltern	70
71.	Die Eltern	71
72.	Die Eltern	72
73.	Die Eltern	73
74.	Die Eltern	74
75.	Die Eltern	75
76.	Die Eltern	76
77.	Die Eltern	77
78.	Die Eltern	78
79.	Die Eltern	79
80.	Die Eltern	80
81.	Die Eltern	81
82.	Die Eltern	82
83.	Die Eltern	83
84.	Die Eltern	84
85.	Die Eltern	85
86.	Die Eltern	86
87.	Die Eltern	87
88.	Die Eltern	88
89.	Die Eltern	89
90.	Die Eltern	90
91.	Die Eltern	91
92.	Die Eltern	92
93.	Die Eltern	93
94.	Die Eltern	94
95.	Die Eltern	95
96.	Die Eltern	96
97.	Die Eltern	97
98.	Die Eltern	98
99.	Die Eltern	99
100.	Die Eltern	100

GLIEDERUNG

	Seite
A. EINLEITUNG	7
B. METHODIK	8
C. ERGEBNISSE	11
I. Verhalten der Herzfrequenz	11
II. Verhalten der Organtemperaturen	14
III. Langdauernde Hypothermie bei 15 °C Colontemperatur	16
1. Elektrolyt- und Wassergehalt der Organe	16
2. Elektrolytgehalt im Serum	25
IV. Langdauernde Hypothermie bei 10 °C und 5 °C Colon- temperatur	27
1. Elektrolyt- und Wassergehalt der Organe	27
2. Elektrolytgehalt im Serum	28
V. Die Bedeutung des Kreislaufs für Wasser- und Elektrolytverschiebungen	30
VI. Die zeitabhängigen Veränderungen von Serum- osmolarität und Hämatokrit bei 15 °C Colontemperatur und ihre Bedeutung für den Organwassergehalt und die klinische Überlebenszeit	32
D. DISKUSSION	38
I. Methodik	38
II. Herzfrequenz	39
III. Organtemperaturen	40
IV. Veränderungen von Elektrolyt- und Wassergehalt im Gehirn	41
V. Veränderungen von Elektrolyt- und Wassergehalt im Herzmuskel und ihre Bedeutung für die Erregungs- vorgänge	43
VI. Veränderungen von Elektrolyt- und Wassergehalt in Lungen, Leber, Nieren und Skelettmuskel	45
VII. Veränderungen des Elektrolytgehaltes im Serum	47
VIII. Ursachen der Hämokonzentration bei 15 °C	48
IX. Ursachen der Hemmung des aktiven Transportes	51

	Seite
X. Ursachen des klinischen Todes in Hypothermie	53
XI. Ursachen für die Begrenztheit der biologischen Überlebenszeit in Hypothermie	55
E. ZUSAMMENFASSUNG	57
F. LITERATUR	58

A. EINLEITUNG

Eines der zentralen Probleme der Hypothermie von Warmblütern ist die Frage nach der Ursache des Kältetodes.

Aus der Tatsache, daß der Sauerstoffverbrauch im Körper mit sinkender Temperatur exponentiell abnimmt (137), müßte sich eine beträchtliche Verlängerungsmöglichkeit der ohne Schädigung tolerierten Kreislaufunterbrechung in tiefer Hypothermie ergeben. Dies ist jedoch in Wirklichkeit nicht der Fall, da die biologische Überlebenszeit des Gesamtorganismus bei 10 °C und tieferen Temperaturen auf 1 - 2 Stunden begrenzt ist (137). Auch die Ischämiedauer des Gehirns läßt sich bei abnehmender Temperatur nicht der Erwartung gemäß verlängern, wenn bleibende cerebrale Schädigungen vermieden werden sollen (60).

Von den zahlreichen Theorien, welche die Begrenztheit des Überlebens in Hypothermie begründen sollen, sei die von ADOLPH und RICHMOND (1) genannt. Der Befund, daß Gewebsschnitte bei Kühlung anschwellen, ließ diese Autoren zu folgendem Schluß kommen: "Zu den in Frage kommenden Ursachen könnte die Verlangsamung bestimmter Transportvorgänge zählen, welche die Aktivität von Enzymen benötigen. Vielleicht verlieren die Zellen ihren kontrollierten Kation- oder Wassertransport bei niedrigen Temperaturen. Eine solche Hypothese zeigt Störungen des Zellinhaltes auf, die innerhalb eines Zeitraumes von wenigen Stunden wohl reversibel sein mögen, später jedoch nicht mehr".

Akute Auskühlung von Ratten (5, 105) führte zu Befunden, welche sich - in Übereinstimmung mit der von ADOLPH und RICHMOND aufgestellten Hypothese - mit Hemmung des aktiven Kationentransportes erklären ließen. Aufgabe der vorliegenden Untersuchungen war es nun, festzustellen, ob und inwieweit sich diese Hemmung der aktiven Ionenverteilung auch während langdauernder tiefer Kühlung auswirkt, und ob sie zur Erklärung des Kältetodes beitragen kann. Zu diesem Zweck wurde der zeitliche Verlauf der Veränderungen von Natrium-, Kalium- und Wassergehalt in verschiedenen Organen und im Serum der Ratte während prolongierter Hypothermie bei Colontemperaturen von 15, 10 und 5 °C ermittelt und in Beziehung zu den Überlebenschancen des hypothermen Warmblüters gesetzt.

B. METHODIK

Die Versuche wurden in der Zeit von Januar bis Juni und im Oktober 1964 in der Abteilung für experimentelle Chirurgie der Chirurgischen Universitätsklinik München durchgeführt.

Tiermaterial:

99 männliche, 264 ± 18 g ($x \pm S$) schwere Sprague-Dawley-Albinoratten. Haltung bei Zimmertemperatur in Sammelkäfigen. Nahrung Altromin-Rattenfutter und Wasser ad lib. bis zum Versuchstag.

Versuchsablauf:

Befestigung der mit Äther narkotisierten Ratte in Supination auf Plastikbrettchen; Fixierung subcutaner Elektroden zur EKG-Ableitung; Intubation. In maximal tiefer Narkose Oberflächenkühlung im Eiswasserbad von $0 - 2^{\circ}\text{C}$, in das die Ratte bis zu den Schultern eingetaucht wurde. Zur Unterdrückung von Kältezittern bei Bedarf Vertiefung der Narkose. Künstliche Beatmung (Starling-Pumpe) mit reinem Sauerstoff ab der 12. bis 15. Minute, wenn die Atemfrequenz unter 30/min. abgesunken war. Einstellung des Atemminutenvolumens auf etwa 100 ml/min. Entnahme aus dem Wasserbad bei einer Colontemperatur von etwa 1°C über 15, 10 oder 5°C nach im Mittel 23, 34 oder 54 Minuten Kühlung.

Prolongierte Hypothermie in Kühlschlange, die das in Supination befindliche Tier völlig umgab. Die Temperatur der Kühlschlange wurde durch angeschlossenes Kühlaggregat (Ultra-Thermostat Type ND und Kältespeicher vom Meßgeräte-Werk Lauda) so reguliert, daß die Colontemperatur des Tieres bei 15 und 10°C um $\pm 1^{\circ}\text{C}$, bei 5°C um $\pm 0,5^{\circ}\text{C}$ schwankte. Bei 15°C während langdauernder Hypothermie Äthergabe, wenn zur Vertiefung der Narkose nötig. Es war Vorrichtung getroffen, bei 15°C drei Tiere gleichzeitig zu kühlen und zu beatmen. Bei 5°C Beatmung nur bis zum Herzstillstand.

Während Auskühlung und langdauernder Hypothermie stets Kontrolle der Herz-tätigkeit mittels EKG (Simpliskriptor EK-75 der Firma Hellige, Freiburg), Messung der Körpertemperatur mindestens 4 cm tief im Colon mit Quecksilber-thermometer. In 37 Fällen wurde Heparin in einer Dosis von 3 mg/kg i. v. injiziert (Ca-Heparinat 0,25 %ig in physiolog. NaCl-Lösung; davon etwa 0,3 ml in die Schwanzvene).

Drei Versuche bei 15°C mit Infusion (Dauerinfusionsapparat Unitas I der Firma B. Braun, Melsungen) von Rheomacrodex (Knoll A.G. Chem. Fabriken,

Ludwigshafen/Rhein), das mit Aq. bidest. verdünnt wurde. Infusion in die linke A. carotis comm. (vergl. hierzu Tabelle 10) nach initialer Heparinisierung in der oben angegebenen Dosis.

Gewinnung von Organen und Serum:

Am Versuchsende Entbluten des Tieres aus den Halsgefäßen. Dann Eröffnung der Schädelkapsel; Messung der Gehirntemperatur in situ (Einstichfühler Typ K8 am Elektrischen Universalthermometer Typ TE3 von Ellab, Kopenhagen); Entnahme von Großhirn, Kleinhirn und Pons; Abtupfen des anhängenden Blutes mit Zellstoff; Einbringen des Organs in luftdichtes Deckelschälchen. Darauf in gleicher Weise Temperaturmessung und Gewebsentnahme von Herz (re. und li. Ventrikel), Lungen (beide Lungen ohne Hili), Leber, Nieren (beide Nieren ohne Kapsel und Hili) und M. quadriceps femoris. Sofortige Wägung der Organe (Mettler-Analysenwaage). Blut 10 Minuten mit 2-3000 U/min. zentrifugiert und Serum danach sogleich abpipettiert.

Bestimmungen:

Wasser- und Elektrolytgehalt der Organe nach REULEN (103) bestimmt:

a) Wassergehalt: aus 3 Wägungen (G1 = Leergewicht des Deckelschälchens; G2 = Deckelschälchen + feuchtes Gewebe; G3 = Deckelschälchen + Gewebe nach 48-stündiger Trocknung bei 115 °C) Berechnung des Wassergehaltes:

$$\text{Wassergehalt (g/100 g Feuchtgewicht)} = \frac{(G2 - G3) \cdot 100}{G2 - G1}$$

Fehlerbreite; G3 desselben Gewebes 10 mal jeweils 2 Minuten nach Entnahme aus dem Trockenschrank ermittelt und mit den in je einmaliger Wägung bestimmten G1 und G2 der Wassergehalt berechnet. $\overline{S\bar{x}} = 0,05\%$ des $\bar{x}$ der 10 errechneten Werte (Originalwert: 79,20 $\pm$ 0,04).

b) Elektrolyte; getrocknetes Gewebe gemörsert und nach 24-stündiger Trocknung des Pulvers von diesem 150 mg abgewogen und mit 3 ml 0,75 n HNO₃ 5 - 6 Tage lang extrahiert. Zentrifugierung der Aufschwemmung und Messung von Na und K (Flammenphotometer Eppendorf) in der überstehenden Lösung nach geeigneter Verdünnung mit Aq. bidest. Umrechnung des in der gewählten Verdünnung gemessenen Elektrolytgehaltes auf die Verdünnung des Eichstandards ergibt Absolutgehalt (mÄqu/kg Trockengewicht).

Konzentration (mÄqu/L Gewebsflüssigkeit) =

$$\frac{\text{Absolutgehalt} \cdot (100 - \text{Wassergehalt})}{\text{Wassergehalt}}$$

Fehlerbreite; 9 getrennt laufende Bestimmungen des Na- und K-Gehaltes ausgehend von demselben Trockengewebe; Absolutgehalt berechnet. Für Na

gilt: $S\bar{x} = 0,18\%$ des $\bar{x}$ der 9 errechneten Werte (Originalwert: $191,51 \pm 0,34$);
für K gilt: $S\bar{x} = 0,30\%$ des $\bar{x}$ (Originalwert: $369,4 \pm 1,10$).

Serumelektrolyte nach Verdünnung des Serums mit Aq. bidest. am Flammenphotometer Eppendorf gemessen. Umrechnung auf Verdünnung der Eichlösung ergibt Na- bzw. K-Konzentration in mÄqu/L Serum .

Hämatokrit mit Mikromethode bestimmt; Blut in heparinisierter Glaskapillare aufgefangen und nach deren Zuschmelzen 7 Minuten zentrifugiert (Mikro-Hämatokrit-Zentrifuge von Hawksley, England). Serumosmolarität am Osmometer - Kryoskopiegerät (Dr. Ing. Knauer, Berlin) gemessen; 0,1 ml Serum im Ansatz.

Kollektive:

9 - 12 Tiere wurden 2,5, 5, 11,1 oder 13,2 Stunden nach Erreichen von 15°C Colontemperatur getötet; 8 Tiere starben nach im Mittel 14,3 Stunden. Die Elektrolyt- und Wasserwerte der Lungen von 12 Tieren mit sehr starkem Lungen-oedem ($\% \text{H}_2\text{O} = 84$) wurden nicht in die zugehörigen Kollektive hineingenommen; die an den übrigen Organen dieser Tiere gewonnenen Werte erscheinen jedoch in den betreffenden Kollektiven, da keine deutlichen Anzeichen einer oedembedingten Hypoxie festzustellen waren.

Bei 10°C wurden 8 Tiere nach 30 Minuten chronischer Hypothermie getötet, je 9 starben nach 60 bzw. 80 Minuten, 3 nach 125 ± 13 Minuten.

Bei 5°C wurden je 6 Tiere 1, 2 und 4 Stunden lang gehalten.

37 heparinisierte Tiere (s. o.) wurden in die entsprechenden Kollektive eingereiht, da sich die an diesen Tieren gewonnenen Werte nicht von denen der Tiere ohne Heparin unterschieden.

Statistik: In Text und Tabellen wird der am Kollektiv gewonnene Mittelwert ($\bar{x}$) sowie häufig die Standardabweichung des Mittelwertes ($S\bar{x}$) angegeben. Signifikanzprüfung der an Gehirn und Herz erhaltenen Daten mittels des t-Testes nach STUDENT.

C. ERGEBNISSE

I. Verhalten der Herzfrequenz

Während der Auskühlung sinkt die Herzfrequenz, ausgehend von dem am narkotisierten Tier in Normothermie festgestellten Wert von $376 \pm 5/\text{min.}$ ($\bar{x}$ von 91 Werten). Wie aus Abbildung 1 ersichtlich, ändert sich die ARRHENIUS'sche Aktivierungsenergie

$$\mu = \frac{4,574 \cdot T_2 \cdot T_1}{T_2 - T_1} \cdot (\log K_2 - \log K_1); \text{ nach 137)}$$

bei etwa 12°C sprunghaft; sie beträgt zwischen 37°C und 12°C etwa 16500 cal/mol, bei tieferen Temperaturen etwa 94600 cal/mol.

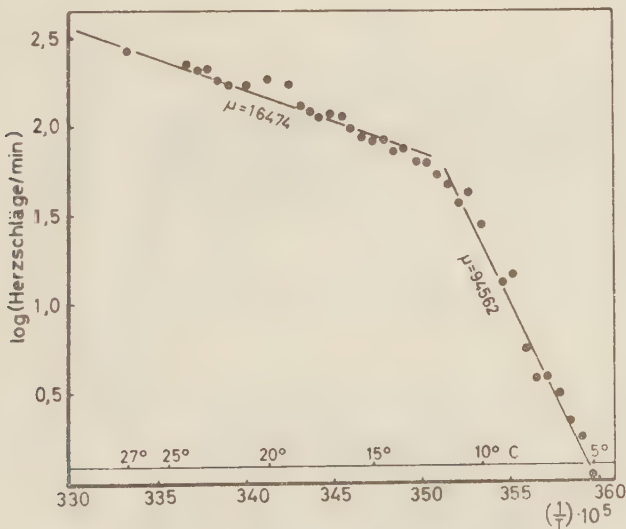


Abb. 1) Abhängigkeit der Herzfrequenz von der Colontemperatur. Halblogarithmischer Maßstab. Ordinate: dekadischer Logarithmus der Herzfrequenz. Abszisse: reziproker Wert der absoluten Colontemperatur ($^\circ\text{K}$). Über der Abszisse zugehörige Temperaturen in $^\circ\text{C}$. Die Punkte sind Mittelwerte aus 2 bis 50 Einzelwerten. μ = Aktivierungsenergie der ARRHENIUS'schen Gleichung (diese s. Text).

Während langdauernder Hypothermie wurde die Herzfrequenz laufend kontrolliert, da mit Ausnahme der Versuche bei 5 °C kein Tier über seine klinische Überlebenszeit hinaus gekühlt werden sollte. Die "klinische Überlebenszeit" (100) bzw. "maximale Lebensdauer" (137) ist die in prolongierter Hypothermie bei einer konstanten Körpertemperatur gemessene Zeitspanne, welche bis zum Sistieren der Herztätigkeit vergeht.

Es ergab sich:

1.) 15 °C (Abbildung 2): die Frequenzen halten sich bis zum Ende der 12. Stunde konstant in dem Bereich von 50 - 90/min. Schwankungen gehen mit gleichsinnigen Änderungen der Colontemperatur einher. Nach der 12. Stunde sinkt die Frequenz im Einzelversuch innerhalb von 1-2 Stunden auf den Nullwert; in dieser Zeit treten Überleitungsstörungen und Perioden von Kammerflattern auf. Herzstillstand nach im Mittel $14,28 \pm 0,40$ Stunden (Extremwerte: 12,75 und 16 Stunden).

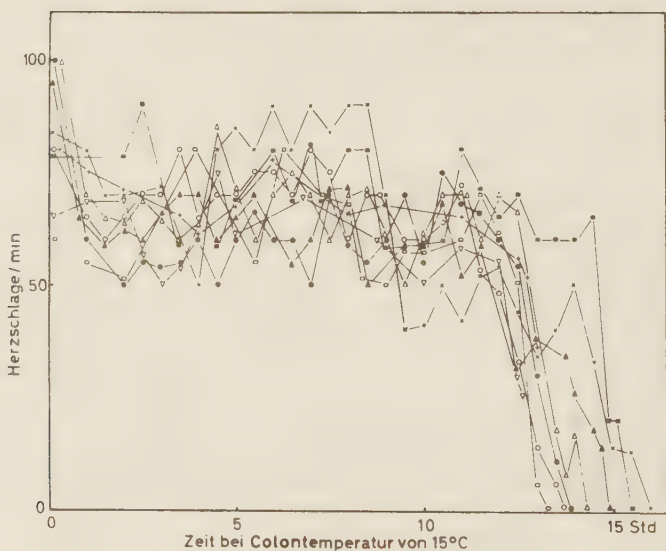


Abb. 2) Herzfrequenz bei 15 °C Colontemperatur in Abhängigkeit von der Versuchsdauer.
Originalwerte aus 9 Versuchen.

2.) 10 °C (Abbildung 3): bei 12 Tieren liegt die Frequenz beim Erreichen von 10 °C zwischen 40 und 50/min, bei 17 Tieren unter 25/min. Neun typische Kurvenverläufe zeigen in Abbildung 3 die Veränderungen während prolongierter Kühlung; die starken Schwankungen in den ersten 30 Minuten gehen nicht stets mit entsprechenden Veränderungen der Colontemperatur einher; häufig rasches

Sinken der Frequenz, wenn das Tier aus dem Wasserbad genommen ist, ohne gleichzeitigen Abfall der Colontemperatur; wenn das Tier dann in der KÜhl-schlange liegt, oft wieder Anstieg der Frequenz, manchmal bis 40 - 50/min. Nach den ersten 30 Minuten beginnen die Frequenzen allgemein abzusinken. Sistieren der Herz-tätigkeit nach $82,11 \pm 5,51$ Minuten (Extremwerte: 60 und 150 Minuten). Zwischen der mittleren klinischen Überlebenszeit der Ratten mit anfänglicher Frequenz zwischen 40 und 50/min und derjenigen von Tieren mit initial niedriger Herzfrequenz (unter 25) besteht kein signifikanter Unterschied.

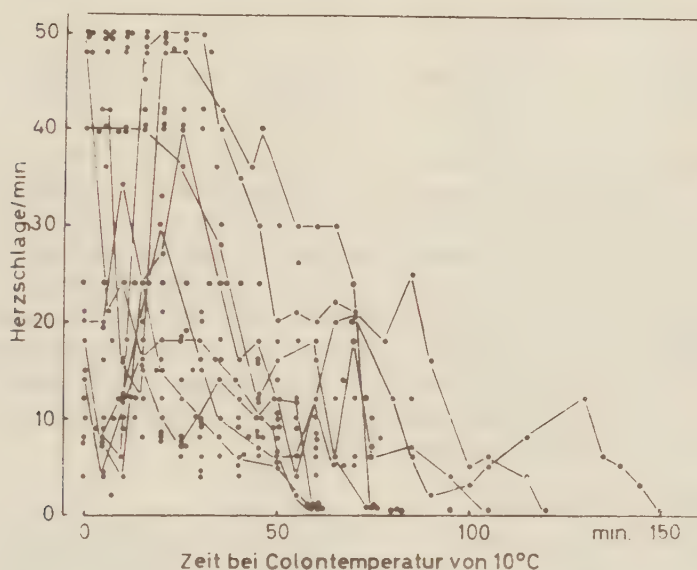


Abb. 3) Herzfrequenz bei 10°C Colontemperatur in Abhängigkeit von der Versuchsdauer. Die Punkte sind Originalwerte aus 26 Versuchen. Für 9 dieser Versuche ist der Kurvenverlauf dargestellt.

3.) 5°C : Bei dieser Temperatur kann von einer klinischen Überlebenszeit generell nicht gesprochen werden, da bei 8 der 18°C -Versuche der Herzstillstand bereits während der Auskühlung bei einer Colontemperatur von $6,35 \pm 0,35^{\circ}\text{C}$ eintrat. Bei 10 Tieren waren jedoch während prolongierter Hypothermie bei 5°C $18,4 \pm 3,1$ Minuten lang im EKG noch vereinzelte Herzaktionen (etwa 1 Schlag/min) festzustellen.

Die wichtigsten Ergebnisse sind:

15 °C: 12 Stunden anhaltende Konstanz der Herzfrequenz gefolgt von verhältnismäßig raschem Absinken; klinische Überlebenszeit 14, 28 Stunden.

10 °C: individuell stark variierendes Verhalten der Herzfrequenz; klinische Überlebenszeit 82, 11 Minuten.

5 °C: in 55, 6 % der 5 °C-Versuche vereinzelte Herzaktionen 18, 4 Minuten lang; bei den übrigen Tieren Herzstillstand bereits während der Auskühlung bei 6, 35 °C.

II. Verhalten der Organtemperaturen

Die Mittelwerte der in den verschiedenen Organen gemessenen Temperaturen und die zugehörigen Colontemperaturen siehe Tabelle 1.

Die Organtemperaturen können, da sie nach dem Entbluten des Tieres gemessen wurden (siehe Methodik), den angegebenen Colontemperaturen, welche noch an dem in der Kühlschlange befindlichen Tier bestimmt wurden, nicht eng zugeordnet werden. Die Organtemperaturen unterlagen nämlich nach Entnahme des Tieres aus der Kühlschlange zusätzlichen Einflüssen (Körpererwärmung, wenn das Tier beim Entbluten in der Hand gehalten wurde), weshalb ihre Absolutwerte nur als Näherungswerte gelten dürfen. Bei den 15 °C-Tieren dürfte die Erhöhung der nach 11 und mehr Stunden gemessenen Organtemperaturen gegenüber den 2, 5- und 5-Stunden-Werten mit der längeren Dauer der Blutentnahme nach 11- und mehrstündiger Hypothermie zusammenhängen.

Zusammenfassend ergab sich:

1.) Gegenüber der Colontemperatur von 15 °C ist die stets als erste gemessene Gehirntemperatur maximal um 2, 4 - 3, 1 °C, gegenüber 10 und 5 °C maximal um 3, 6 - 4, 7 °C erhöht. Diese Gradienten sind deutlich verringert verglichen mit denen bei akuter Kühlung.

2.) Bei Colontemperaturen von 15 und 10 °C bestehen maximale Temperaturgradienten von 1, 2 °C zwischen den einzelnen Organen, wogegen bei akuter Kühlung Gradienten bis zu 4 °C auftreten. Die Temperaturdifferenzen bei 5 °C können wegen der möglicherweise starken Veränderungen nach Entnahme der Tiere aus der Kühlschlange nicht sicher beurteilt werden.

Im Folgenden wird stets nur die Colontemperatur berücksichtigt, da die während des Versuches wirklich bestehenden Organtemperaturen wahrscheinlich tiefer als die gemessenen liegen. Die Colontemperatur eignet sich zudem besser als Bezugspunkt beim Vergleich mit der Literatur.

Tabelle 1: Colon- und Organtemperaturen bei langdauernder Hypothermie von Ratten. Mittelwerte. Anzahl der Einzelwerte in Klammern. Kontrollwerte (akute Kühlung) nach AIGNER (5).

A) Versuche bei 15 °C

Dauer der Hypothermie	Colo-temperatur °C	Temperatur (°C) von		
		Gehirn	Herz	Lunge
Kontrollwert	15,00 (15)	19,32 (14)	17,79 (12)	18,30 (11)
2,5 Stunden	15,10 (8)	17,46 (8)	17,64 (8)	17,41 (8)
5,0 Stunden	14,80 (7)	17,90 (9)	17,64 (9)	17,58 (9)
11,13 Stunden	14,68 (9)	17,83 (9)	18,28 (9)	18,08 (9)
13,19 Stunden	14,58 (9)	17,68 (9)	18,03 (9)	18,00 (9)
14,28 Stunden	15,03 (6)	17,72 (6)	18,03 (6)	18,00 (6)

Dauer der Hypothermie	Colo-temperatur °C	Temperatur (°C) von		
		Leber	Nieren	Muskel
Kontrollwert	15,00 (15)	17,31 (15)	17,27 (13)	15,44 (13)
2,5 Stunden	15,10 (8)	17,28 (8)	18,35 (8)	17,70 (8)
5,0 Stunden	14,80 (7)	17,38 (9)	18,17 (9)	17,69 (9)
11,13 Stunden	14,68 (9)	18,12 (9)	18,66 (9)	18,02 (9)
13,19 Stunden	14,58 (9)	17,88 (9)	18,92 (9)	18,07 (9)
14,28 Stunden	15,03 (6)	17,53 (6)	18,57 (6)	17,72 (6)

B) Versuche bei 10 °C

Dauer der Hypothermie	Colo-temperatur °C	Temperatur (°C) von		
		Gehirn	Herz	Lunge
Kontrollwert	10,00 (16)	15,02 (16)	13,50 (12)	13,40 (12)
30 Minuten	10,26 (7)	14,19 (7)	14,21 (7)	14,09 (7)
60 Minuten	10,25 (8)	14,81 (8)	14,23 (8)	14,04 (8)
80 ± 2,04 Minuten	10,31 (7)	14,83 (8)	14,91 (8)	14,53 (8)
125 ± 13,23 Minuten	10,35 (2)	14,95 (2)	13,70 (2)	13,60 (2)

Dauer der Hypothermie	Colo-temperatur °C	Temperatur (°C) von		
		Leber	Nieren	Muskel
Kontrollwert	10,00 (16)	12,64 (16)	13,03 (15)	11,40 (13)
30 Minuten	10,26 (7)	14,10 (7)	14,93 (7)	13,91 (7)
60 Minuten	10,25 (8)	14,01 (8)	14,85 (8)	14,10 (8)
80 ± 2,04 Minuten	10,31 (7)	14,28 (8)	15,50 (8)	14,73 (8)
125 ± 13,23 Minuten	10,35 (2)	13,25 (2)	14,10 (2)	13,40 (2)

C) Versuche bei 5 °C

Dauer der Hypothermie	Colo-temperatur °C	Temperatur (°C) von		
		Gehirn	Herz	Lunge
Kontrollwert	5,00 (14)	11,40 (12)	9,58 (10)	9,67 (10)
1 Stunde	(5,0 ± 0,5)	9,47 (6)	9,63 (6)	8,65 (6)
2 Stunden	(5,0 ± 0,5)	9,73 (6)	10,16 (5)	8,86 (5)
4 Stunden	(5,0 ± 0,5)	8,67 (6)	10,13 (6)	8,58 (6)

Dauer der Hypothermie	Colo-temperatur °C	Temperatur (°C) von		
		Leber	Nieren	Muskel
Kontrollwert	5,00 (14)	8,97 (10)	9,59 (12)	9,08 (12)
1 Stunde	(5,0 ± 0,5)	9,03 (6)	10,00 (6)	10,25 (6)
2 Stunden	(5,0 ± 0,5)	9,46 (5)	10,58 (5)	10,82 (5)
4 Stunden	(5,0 ± 0,5)	9,77 (6)	11,40 (6)	11,53 (6)

III. Langdauernde Hypothermie bei 15 °C Colontemperatur

1.) Elektrolyt- und Wassergehalt der Organe

Versuchsergebnisse und Resultat der statistischen Signifikanzprüfung siehe die Tabellen 2 A bis 7 A. Die Tabellen enthalten ebenfalls Normalwerte und nach akuter Auskühlung gemessene Werte (unten stets als Kontrollwerte bezeichnet), auf deren Bestimmung verzichtet wurde, da sie aus den Untersuchungen von REULEN et al. (105) und AIGNER (5) vorliegen. Unterschiede zwischen den eigenen Ergebnissen und denen der genannten Autoren sind ohne Bedeutung; sie sind wohl in kleineren methodischen Differenzen begründet (Beatmung mit Sauerstoff-Luft-Gemisch bei REULEN et al. und AIGNER; individuelle Untersuchungs- und Meßtechnik). Die Kurvenverläufe von Wassergehalt und Elektrolytkonzentration sämtlicher Organe sind in Abbildung 4 bis 6 gezeigt.

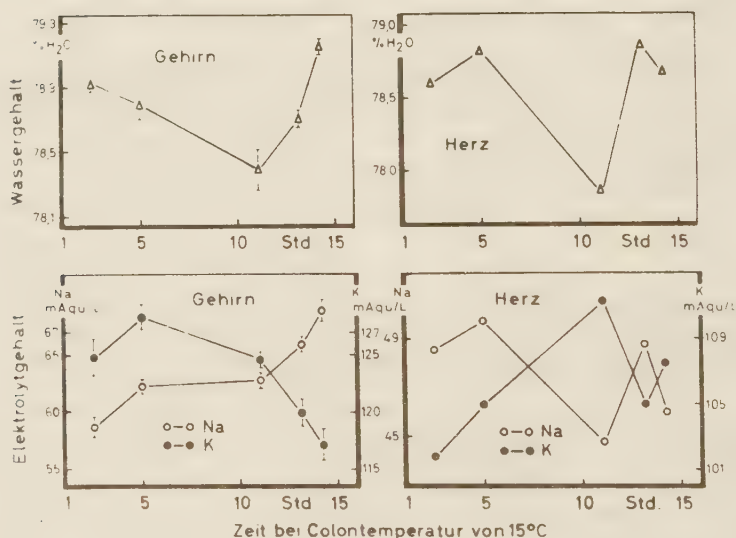


Abb. 4) Wassergehalt, Na- und K-Konzentration in Gehirn und Herzmuskel bei 15 °C Colontemperatur in Abhängigkeit von der Versuchsdauer. Dargestellte Werte (Gehirn: $\bar{x} \pm S\bar{x}$; Herz: $\bar{x}$) siehe Tabelle 2 A und 3 A.

Tabelle 2: Wasser-, Na- und K-Gehalt im Gehirn bei langdauernder Hypothermie von Ratten. Mittelwert und Standardabweichung des Mittelwertes. Anzahl der Einzelwerte in Klammern. Normal- und Kontrollwerte (akute Kühlung) nach REULEN et al. (105).

Dauer der Hypothermie	H ₂ O (ml/100 g F.G.)	Na (mÄqu/1000 g T.G.) (mÄqu/L G.W.)	K (mÄqu/1000 g T.G.) (mÄqu/L G.W.)
Normalwert	78,62 ± 0,05 (15)	228,86 ± 2,90 (11) 63,31 ± 1,00 (11)	481,62 ± 3,61 (13) 130,93 ± 1,22 (12)
A) Versuche bei 15 °C			
Kontrollwert	78,78 ± 0,06 (15)	222,93 ± 2,69 ++ (13) 59,46 ± 0,80 ++ (12)	477,91 ± 6,11 (11) 127,96 ± 1,98 (9)
2,5 Stunden	78,93 ± 0,04 (9)	219,88 ± 2,98 (9) 58,72 ± 0,91 (9)	467,20 ± 5,99 (9) 124,76 ± 1,74 (9)
5,0 Stunden	78,79 ± 0,09 (11)	232,97 ± 2,75 . (12) 62,29 ± 0,61 . (11)	477,54 ± 3,13 (12) 128,25 ± 1,06 (11)
11,13 ± 0,30 Stunden	78,39 ± 0,13 . (10)	227,75 ± 1,99 (10) 62,79 ± 0,66 .. (10)	452,20 ± 4,90.. (10) 124,62 ± 0,73 (10)
13,19 ± 0,44 Stunden	78,71 ± 0,01 (10)	243,92 ± 4,16 .. (10) 65,92 ± 0,75 .. (10)	443,40 ± 3,42.. (10) 119,89 ± 1,32.. (10)
14,28 ± 0,40 Stunden	79,15 ± 0,16++ (8)	261,81 ± 3,95 ++ (8) 68,94 ± 1,04 ++ (8)	444,56 ± 5,00++ (8) 117,07 ± 1,35++ (8)
B) Versuche bei 10 °C			
Kontrollwert	78,98 ± 0,11+ (18)	221,72 ± 2,66 + (15) 58,86 ± 0,73 ++ (15)	476,06 ± 3,80 (16) 126,50 ± 1,30+ (16)
30 Minuten	78,87 ± 0,08 (8)	224,73 ± 3,22 (8) 60,19 ± 0,58 (8)	463,69 ± 2,29++ (8) 124,25 ± 0,94++ (8)
60 Minuten	79,58 ± 0,13.. (9)	240,99 ± 2,88 .. (9) 61,79 ± 0,51 .. (9)	466,44 ± 2,63 (9) 119,65 ± 0,96.. (9)
80 ± 2,04 Minuten	79,35 ± 0,13) 9)	237,96 ± 3,23 .. (9) 61,90 ± 0,49 .. (9)	467,33 ± 3,16 (9) 121,66 ± 1,15. (9)
125 ± 13,23 Minuten	79,92 ± 0,35++ (3)	254,54 ± 4,65 ++ (3) 63,92 ± 0,21 .. (3)	462,50 ± 6,01+ (3) 116,20 ± 2,09++ (3)
C) Versuche bei 5 °C			
Kontrollwert	79,51 ± 0,10++ (15)	244,90 ± 2,82 ++ (13) 61,97 ± 0,58 (11)	483,67 ± 5,28 (12) 124,07 ± 1,28++ (12)
1 Stunde	79,57 ± 0,17 (6)	243,35 ± 1,29 (6) 62,48 ± 0,50 (6)	461,77 ± 1,84. (6) 118,55 ± 0,62. (6)
2 Stunden	79,72 ± 0,14 (6)	249,78 ± 2,55 (5) 63,11 ± 0,47 (5)	461,20 ± 2,18. (5) 116,55 ± 0,64.. (5)
4 Stunden	80,16 ± 0,11++ (6)	260,10 ± 3,62 ++ (6) 64,34 ± 0,68 . (6)	453,50 ± 2,98++ (6) 112,23 ± 1,32++ (6)

Angegeben ist der Wassergehalt in ml/100 g Feuchtgewicht (F.G.), der Na- und K-Gehalt als absolutwert in mÄqu/1000 g Trockengewicht (T.G.) und als Konzentration in mÄqu/L Gewebewasser. Signifikanzprüfung mittels des t-Testes nach STUDENT. Bedeutung der Symbole: + = signifikante Veränderung (0,05 > p > 0,01) gegenüber Normalwert; ++ = hochsignifikante Veränderung (p < 0,01) gegenüber Normalwert; . = signifikante Veränderung (0,05 > p > 0,01) gegenüber Kontrollwert; .. = hochsignifikante Veränderung (p < 0,01) gegenüber Kontrollwert.

Tabelle 3: Wasser-, Na- und K-Gehalt im Herzmuskel bei langdauernder Hypothermie von Ratten. Mittelwert und Standardabweichung des Mittelwertes. Anzahl der Einzelwerte in Klammern. Normal- und Kontrollwerte (akute Kühlung) nach REULEN et al. (105).

Dauer der Hypothermie	H ₂ O (ml/100 g F.G.)	Na (mÄqu/1000 g T.G.) (mÄqu/L G.W.)	K (mÄqu/1000 g T.G.) (mÄqu/L G.W.)
Normalwert	79,16 ± 0,17 (21)	193,02 ± 2,70 (15) 50,93 ± 0,91 (14)	366,96 ± 7,19 (14) 96,35 ± 2,42 (13)
A) Versuche bei 15 °C			
Kontrollwert	79,19 ± 0,17 (18)	179,53 ± 3,50 ++ (12) 47,64 ± 0,55 ++ (12)	361,35 ± 6,00 (13) 96,01 ± 1,60 (13)
2,5 Stunden	78,60 ± 0,28 (9)	177,58 ± 6,23 (8) 48,53 ± 1,06 (8)	371,69 ± 12,25 (8) 101,77 ± 2,97 (8)
5,0 Stunden	78,82 ± 0,12 (11)	185,58 ± 2,50 (10) 49,68 ± 0,68 (10)	392,61 ± 7,33.. (9) 105,01 ± 1,38.. (9)
11,13 ± 0,30 Stunden	77,86 ± 0,16.. (10)	157,65 ± 4,86.. (10) 44,82 ± 1,40 (10)	391,30 ± 5,65.. (10) 111,27 ± 1,75.. (10)
13,19 ± 0,44 Stunden	78,86 ± 0,13 (10)	181,45 ± 3,95 (10) 48,75 ± 0,91 (10)	391,20 ± 5,56.. (10) 104,96 ± 1,97.. (10)
14,28 ± 0,40 Stunden	78,68 ± 0,20 (8)	169,98 ± 4,27++ (8) 46,03 ± 0,96++ (8)	397,00 ± 10,30† (8) 107,51 ± 2,45 †† (8)
B) Versuche bei 10 °C			
Kontrollwert	79,00 ± 0,09 (18)	174,81 ± 4,00++ (11) 46,18 ± 0,91++ (11)	352,13 ± 4,40 (12) 93,14 ± 0,97 (12)
30 Minuten	79,07 ± 0,24 (8)	178,63 ± 4,85 (8) 47,21 ± 1,02 (8)	382,13 ± 5,57.. (8) 101,07 ± 0,98.. (8)
60 Minuten	79,08 ± 0,17 (7)	190,20 ± 7,45 (7) 50,24 ± 1,61 . (7)	364,75 ± 4,43 (7) 96,39 ± 0,63 . (7)
80 ± 2,04 Minuten	79,05 ± 0,27 (9)	175,80 ± 7,33 (7) 46,70 ± 1,32 (7)	387,29 ± 3,60.. (7) 103,18 ± 1,49.. (7)
125 ± 13,23 Minuten	79,28 ± 0,64 (2)	193,56 ± 27,83 (2) 50,27 ± 4,78 (2)	386,00 ± 6,00 (2) 100,87 ± 3,43 . (2)
C) Versuche bei 5 °C			
Kontrollwert	79,23 ± 0,21 (14)	170,51 ± 5,30++ (10) 45,36 ± 1,09++ (10)	356,45 ± 10,50 (10) 94,85 ± 2,38 (10)
1 Stunde	79,30 ± 0,21 (6)	192,29 ± 5,20 . (6) 50,17 ± 1,22 . (6)	369,17 ± 7,67 (6) 96,38 ± 2,28 (6)
2 Stunden	79,41 ± 0,31 (6)	194,40 ± 7,64 . (6) 50,34 ± 1,77 . (6)	357,50 ± 5,81 (6) 92,68 ± 1,82 (6)
4 Stunden	79,84 ± 0,24 (6)	214,06 ± 2,71 †† (6) 54,00 ± 0,38 †† (6)	337,30 ± 4,90 + (6) 85,11 ± 0,97 †† (6)

Bezeichnungen s. Tabelle 2.

Tabelle 4: Wasser-, Na- und K-Gehalt in der Lunge bei langdauernder Hypothermie von Ratten. Mittelwerte. Anzahl der Einzelwerte in Klammern. Normal- und Kontrollwerte (akute Kühlung) nach REULEN et al. (1955).

Dauer der Hypothermie	H ₂ O (ml/100 g F.G.)	Na $\left(\frac{\text{mÄqu/1000 g T.G.}}{\text{mÄqu/L G.W.}} \right)$	K $\left(\frac{\text{mÄqu/1000 g T.G.}}{\text{mÄqu/L G.W.}} \right)$
Normalwert	81,30 (19)	331,37 (14) 77,36 (14)	360,30 (15) 83,49 (15)
A) Versuche bei 15 °C			
Kontrollwert	81,48 (18)	331,46 (7) 75,64 (7)	351,15 (10) 75,39 (10)
2,5 Stunden	82,64 (6)	413,73 (6) 86,30 (6)	322,00 (6) 67,87 (6)
5,0 Stunden	82,66 (7)	409,46 (7) 85,76 (7)	340,64 (7) 71,49 (7)
11,13 ± 0,30 Stunden	79,81 (8)	279,92 (8) 70,57 (8)	324,30 (8) 82,09 (8)
13,19 ± 0,44 Stunden	80,35 (8)	311,25 (8) 74,69 (8)	333,13 (8) 81,80 (8)
14,28 ± 0,40 Stunden	80,27 (8)	329,81 (8) 79,61 (8)	322,75 (8) 79,79 (8)
B) Versuche bei 10 °C			
Kontrollwert	81,24 (15)	324,98 (11) 76,09 (10)	326,96 (12) 74,86 (10)
30 Minuten	80,74 (7)	344,86 (7) 81,69 (7)	318,00 (7) 75,97 (7)
60 Minuten	81,19 (9)	381,51 (9) 88,15 (9)	316,94 (9) 73,19 (9)
80 ± 2,04 Minuten	81,97 (9)	411,11 (9) 89,92 (9)	290,50 (9) 64,23 (9)
125 ± 13,23 Minuten	83,37 (3)	485,46 (3) 94,29 (3)	292,17 (3) 59,41 (3)
C) Versuche bei 5 °C			
Kontrollwert	81,54 (15)	353,48 (11) 80,51 (11)	308,77 (11) 69,87 (11)
1 Stunde	81,34 (6)	370,79 (6) 84,97 (6)	305,83 (6) 70,17 (6)
2 Stunden	81,86 (6)	406,27 (6) 89,92 (6)	280,58 (6) 62,23 (6)
4 Stunden	82,29 (6)	440,77 (6) 96,03 (6)	269,92 (6) 57,44 (6)

Angegeben ist der Wassergehalt in ml/100 g Feuchtgewicht (F.G.), der Na- und K-Gehalt als Absolutwert in mÄqu/1000 g Trockengewicht (T.G.) und als Konzentration in mÄqu/L Gewebwasser (G.W.).

Tabelle 5: Wasser-, Na- und K-Gehalt in der Leber bei langdauernder Hypothermie von Ratten. Mittelwerte. Anzahl der Einzelwerte in Klammern. Normal- und Kontrollwerte (akute Kühlung) nach REULEN et al.(105).

Dauer der Hypothermie	H ₂ O (ml/100 g F.G.)	Na (mÄqu/1000 g T.G.) (mÄqu/L G.W.)	K (mÄqu/1000 g T.G.) (mÄqu/L G.W.)
Normalwert	71,40 (18)	104,62 (16) 41,99 (16)	311,72 (16) 124,67 (16)
A) Versuche bei 15 °C			
Kontrollwert	71,66 (15)	95,13 (12) 37,20 (12)	326,96 (14) 128,97 (12)
2,5 Stunden	71,77 (9)	89,78 (9) 35,22 (9)	327,33 (9) 128,73 (9)
5,0 Stunden	72,38 (12)	95,39 (12) 36,23 (12)	330,25 (12) 126,03 (12)
11,13 ± 0,30 Stunden	73,74 (10)	113,13 (10) 40,23 (10)	302,50 (10) 107,71 (10)
13,19 ± 0,44 Stunden	74,62 (9)	127,06 (9) 43,20 (9)	306,39 (9) 104,18 (9)
14,28 ± 0,40 Stunden	73,81 (8)	122,91 (8) 43,59 (8)	298,88 (8) 105,97 (8)
B) Versuche bei 10 °C			
Kontrollwert	71,57 (16)	100,90 (14) 39,43 (13)	332,03 (15) 131,16 (13)
30 Minuten	72,58 (7)	110,82 (7) 41,82 (7)	320,86 (7) 121,25 (7)
60 Minuten	73,66 (9)	141,56 (9) 50,38 (9)	325,19 (8) 115,66 (8)
80 ± 2,04 Minuten	73,99 (9)	142,93 (9) 50,58 (9)	314,81 (8) 111,56 (8)
125 ± 13,23 Minuten	75,15 (3)	161,42 (3) 53,20 (3)	314,50 (3) 104,16 (3)
C) Versuche bei 5 °C			
Kontrollwert	72,43 (15)	115,82 (12) 44,81 (12)	327,42 (12) 125,27 (12)
1 Stunde	73,25 (6)	132,50 (6) 48,38 (6)	311,00 (6) 113,57 (6)
2 Stunden	73,60 (6)	137,27 (6) 49,17 (6)	311,92 (6) 111,80 (6)
4 Stunden	74,76 (6)	168,06 (6) 56,69 (6)	301,00 (6) 101,61 (6)

Bezeichnungen s. Tabelle 4.

Tabelle 6: Wasser-, Na- und K-Gehalt in den Nieren bei langdauernder Hypothermie von Ratten. Mittelwerte. Anzahl der Einzelwerte in Klammern. Normal- und Kontrollwerte (akute Kühlung) nach AIGMER (5).

Dauer der Hypothermie	H ₂ O (ml/100 g F.G.)	Na (mÄqu/1000 g T.G.) (mÄqu/L G.W.)	K (mÄqu/1000 g T.G.) (mÄqu/L G.W.)
Normalwert	77,71 (17)	275,56 (15) 78,85 (15)	299,06 (16) 85,06 (16)
A) Versuche bei 15 °C			
Kontrollwert	78,10 (14)	206,79 (16) 56,26 (15)	323,09 (16) 88,36 (15)
2,5 Stunden	78,32 (9)	188,24 (9) 51,80 (9)	369,11 (9) 102,32 (9)
5,0 Stunden	78,39 (12)	199,77 (12) 54,99 (12)	371,30 (12) 102,44 (12)
11,13 ± 0,30 Stunden	77,65 (10)	192,39 (10) 55,32 (10)	338,10 (10) 97,34 (10)
13,19 ± 0,44 Stunden	77,54 (10)	200,33 (10) 58,00 (10)	332,60 (10) 96,36 (10)
14,28 ± 0,40 Stunden	77,74 (8)	211,05 (8) 60,37 (8)	334,00 (8) 95,63 (8)
B) Versuche bei 10 °C			
Kontrollwert	77,86 (19)	187,25 (12) 53,64 (12)	339,69 (13) 96,82 (13)
30 Minuten	77,62 (7)	195,93 (7) 56,50 (7)	341,29 (7) 98,38 (7)
60 Minuten	78,07 (9)	219,96 (9) 61,65 (9)	337,50 (9) 94,88 (9)
80 ± 2,04 Minuten	78,65 (9)	230,41 (9) 62,46 (9)	345,52 (9) 93,68 (9)
125 ± 13,23 Minuten	79,09 (3)	253,75 (3) 67,07 (3)	328,67 (3) 86,86 (3)
C) Versuche bei 5 °C			
Kontrollwert	78,33 (15)	215,98 (14) 59,99 (14)	325,37 (15) 90,17 (15)
1 Stunde	78,37 (6)	227,90 (6) 62,89 (6)	325,92 (6) 89,91 (6)
2 Stunden	78,18 (5)	224,80 (5) 63,13 (5)	324,00 (5) 91,10 (5)
4 Stunden	78,69 (6)	238,83 (6) 64,59 (6)	312,00 (6) 84,49 (6)

Bezeichnungen s. Tabelle 4.

Tabelle 7: Wasser-, Na- und K-Gehalt im Skelettmuskel bei langdauernder Hypothermie von Ratten. Mittelwerte. Anzahl der Einzelversuche in Klammern. Normal- und Kontrollwerte (akute Kühlung) nach AIGNER (5).

Dauer der Hypothermie	H ₂ O (ml/100 g F.G.)	Na $\left\{ \begin{array}{l} \text{mÄqu/1000 g T.G.} \\ \text{mÄqu/L G.W.} \end{array} \right\}$	K $\left\{ \begin{array}{l} \text{mÄqu/1000 g T.G.} \\ \text{mÄqu/L G.W.} \end{array} \right\}$
Normalwert	77,06 (18)	94,62 (14) 28,24 (14)	479,97 (15) 143,09 (15)
A) Versuche bei 15 °C			
Kontrollwert	77,02 (16)	96,74 (13) 28,76 (12)	467,38 (12) 137,97 (10)
2,5 Stunden	77,13 (9)	90,60 (9) 26,85 (9)	502,17 (9) 148,80 (9)
5,0 Stunden	77,15 (12)	89,52 (12) 26,51 (12)	508,71 (12) 150,66 (12)
11,13 ± 0,30 Stunden	77,10 (10)	76,20 (10) 22,63 (10)	509,25 (10) 151,23 (10)
13,19 ± 0,44 Stunden	77,33 (10)	76,62 (10) 22,65 (10)	509,95 (10) 150,78 (10)
14,28 ± 0,40 Stunden	76,97 (8)	77,37 (8) 23,15 (8)	509,56 (8) 152,41 (8)
B) Versuche bei 10 °C			
Kontrollwert	77,28 (16)	97,96 (15) 28,85 (14)	469,43 (14) 140,30 (13)
30 Minuten	77,08 (8)	82,67 (8) 24,58 (8)	498,94 (8) 148,32 (8)
60 Minuten	77,10 (8)	87,78 (8) 26,00 (8)	497,19 (8) 147,27 (8)
80 ± 2,04 Minuten	77,13 (9)	89,31 (9) 26,45 (9)	487,80 (9) 144,55 (9)
125 ± 13,23 Minuten	77,60 (3)	96,46 (3) 27,81 (3)	496,77 (3) 143,40 (3)
C) Versuche bei 5 °C			
Kontrollwert	77,60 (12)	92,55 (13) 27,23 (12)	453,23 (13) 134,50 (12)
1 Stunde	77,28 (6)	90,75 (6) 26,69 (6)	504,08 (6) 148,22 (6)
2 Stunden	77,53 (6)	88,06 (6) 25,54 (6)	507,25 (6) 147,02 (6)
4 Stunden	77,82 (6)	94,15 (6) 26,85 (6)	493,83 (6) 140,71 (6)

Bezeichnungen s. Tabelle 4.

a) Gehirn: Elektrolyt- und Wassergehalt liegen nach fünfstündiger Kühlung im Bereich des Normalwertes, nachdem geringe, uncharakteristische Abweichungen von der Norm bei den Kontroll- und 2,5-Stunden-Tieren vorausgegangen sind. Noch nach 11,1 Stunden ist Na nahezu normal geblieben, während K-Absolutgehalt und Wassergehalt signifikant unter dem Kontrollwert liegen. Nach 14,2 Stunden hat der Na-Gehalt - bei weiterem Absinken des K-Gehaltes - mit 261,81 mÄqu/kg einen Wert erreicht, wie er beim schweren Hirnoedem gemessen wird (103). Es fällt auf, daß demgegenüber die Wassereinlagerung nach 14,2 Stunden nur im Bereich eines mäßigen Oedems liegt.

b) Herzmuskel: der Wassergehalt verändert sich gegenüber den Kontrollen uncharakteristisch; lediglich der 11-Stunden-Wert ist signifikant reduziert. In der 12. Stunde liegt zugleich der Na-Absolutwert signifikant unter den Ausgangswerten, der K-Gehalt signifikant darüber. Zeitlich daran anschließend haben Na und Wasser die Tendenz, wieder anzusteigen; zugleich nimmt die K-Konzentration auf 105 - 107,5 mÄqu/L ab, liegt damit aber immer noch deutlich über der Norm. Auffällig ist am hypothermen Herzen, daß der Na-Gehalt im allgemeinen etwas unternormal ist, während Kalium im Gewebe angehäuft wird.

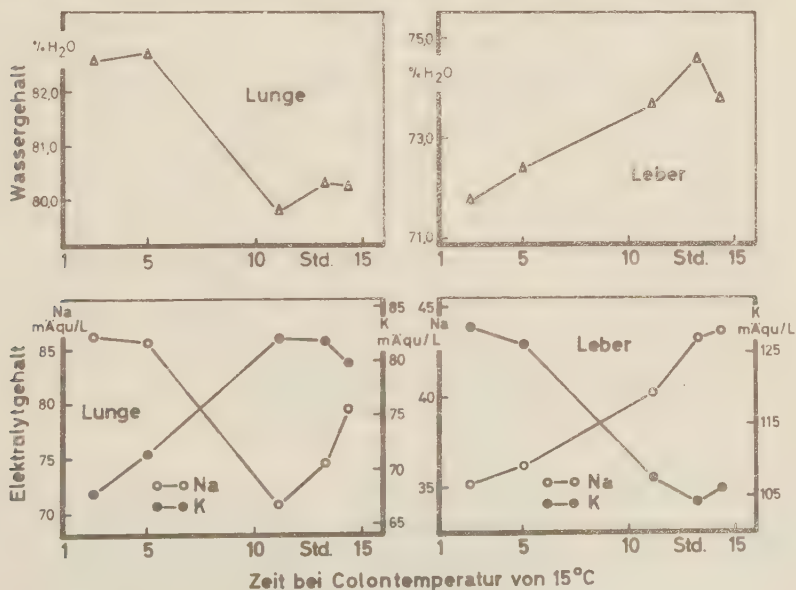


Abb. 5) Wassergehalt, Na- und K-Konzentration in Lunge und Leber bei 15°C Colontemperatur in Abhängigkeit von der Versuchsdauer. Dargestellte Mittelwerte siehe Tabelle 4 A und 5 A.

c) Lungen: Na- und Wassergehalt sind nach 2, 5 und 5 Stunden gegenüber den Ausgangswerten erhöht; gleichzeitig ist der K-Gehalt deutlich vermindert. Der K-Absolutwert bleibt bis zum Ende der klinischen Überlebenszeit unternormal; Na und Wasser sind bis zur 12. Stunde unter die Norm gesunken und steigen danach wieder etwas an. - Bei 12 Tieren, die nicht in den Kollektiven erscheinen (siehe Methodik), wurde sehr starkes Lungenoedem (Wassergehalt $>84\%$) festgestellt.

d) Leber: als einziges Organ zeigt die Leber während der gesamten Versuchsdauer einen kontinuierlichen Anstieg von Na und Wasser verbunden mit Abnahme des Kaliums.

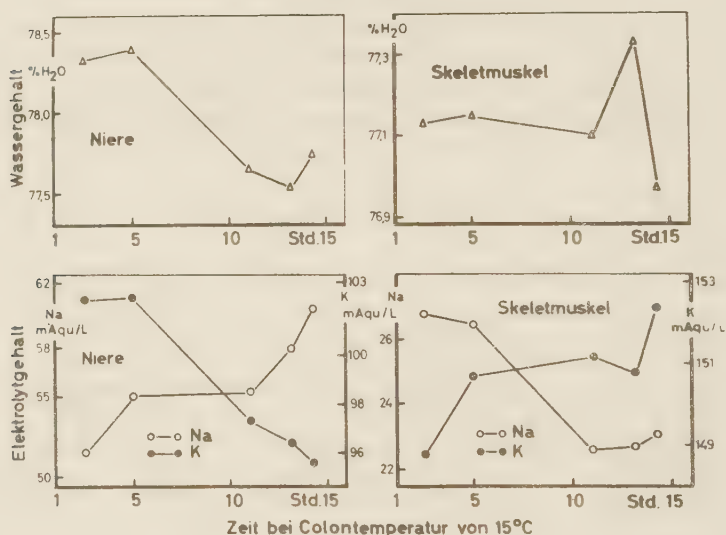


Abb. 6) Wassergehalt, Na- und K-Konzentration in Niere und Skelettmuskel bei 15°C Colontemperatur in Abhängigkeit von der Versuchsdauer. Dargestellte Mittelwerte siehe Tabelle 6 A und 7 A.

e) Nieren: die während der Auskühlung eintretenden Veränderungen, nämlich Na-Abnahme und K- und Wasser-Zunahme, verstärken sich bis zum 2, 5-Stunden-Wert. Später rückläufige Veränderungen: nach 14, 28 Stunden liegt der Wasserwert wieder im Normbereich, der von den Elektrolytwerten jedoch nicht erreicht wird.

f) Skelettmuskel: Na nimmt zeitabhängig ab, K zu. Die Veränderungen des Wassergehaltes sind relativ gering und liegen innerhalb der Fehlergrenze der Bestimmung, deuten jedoch auf Flüssigkeitsverlust hin.

2.) Elektrolytgehalt im Serum

Die Werte sind aus Tabelle 8 A zu entnehmen, der Kurvenverlauf aus Abbildung 7.

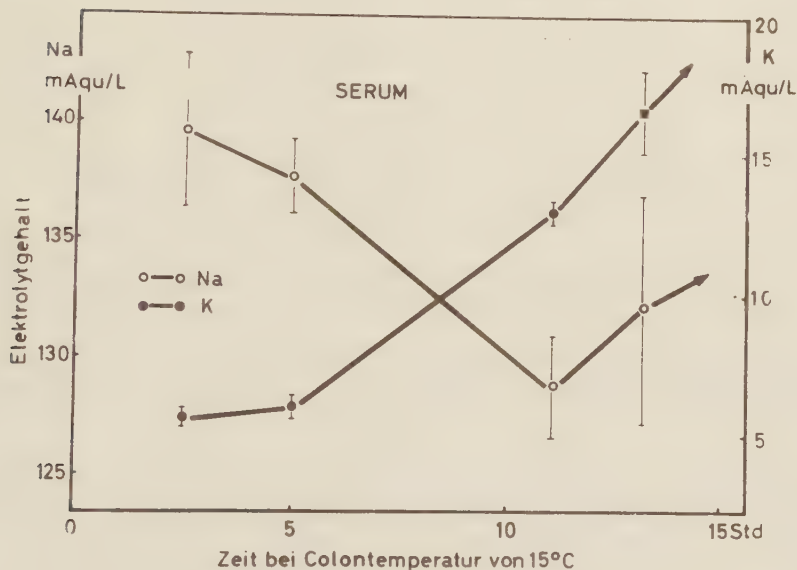


Abb. 7) Na- und K-Konzentration im Serum bei 15 °C Colontemperatur in Abhängigkeit von der Versuchsdauer. Dargestellte Werte ($\bar{x} \pm S\bar{x}$) siehe Tabelle 8 A.

Nach einer - verglichen mit dem Normalwert - leichten Hypokaliämie bei den Kontroll- und 2,5-Stunden-Tieren ist die K-Konzentration nach 5 Stunden wieder zur Norm angestiegen; Na verändert sich in dieser Zeit gegenüber den Ausgangswerten nicht. Nach 11,1 Stunden ist K bis auf 12,98 mÄqu/L erhöht, Na auf 128,66 mÄqu/L vermindert; diese Werte sind wohl durch die gleichzeitig im Serum festgestellte Hämolyse beeinflusst, welche wahrscheinlich infolge der nach 11- und mehrstündiger Kühlung schwierigen und lange dauernden Blutentnahme eintrat. Über die Serumelektrolyte nach 13 und mehr Stunden läßt sich keine Aussage machen, weil in zu wenigen Fällen eine zur Bestimmung ausreichende

Tabelle 8: Na- und K-Konzentration im Serum von Ratten bei langdauernder Hypothermie. Mittelwert und Standardabweichung des Mittelwertes. Anzahl der Einzelwerte in Klammern. Normal- und Kontrollwerte (akute Kühlung) nach REULEN et al. (1955).

Dauer der Hypothermie	Na (mÄqu/L Serum)	K (mÄqu/L Serum)
Normalwert	139,92 $\pm$ 1,22 (9)	6,06 $\pm$ 0,20 (10)
A) Versuche bei 15°C		
Kontrollwert	138,19 $\pm$ 1,44 (9)	5,86 $\pm$ 0,30 (13)
2,5 Stunden	139,60 $\pm$ 3,29 (8)	5,58 $\pm$ 0,30 (8)
5,0 Stunden	137,75 $\pm$ 1,61 (11)	6,02 $\pm$ 0,38 (11)
11,13 $\pm$ 0,30 Stunden	128,66 $\pm$ 2,64 (5)	12,98 $\pm$ 0,39 (5)
13,19 $\pm$ 0,44 Stunden	132,13 $\pm$ 4,55 (2)	16,55 $\pm$ 1,45 (2)
14,28 $\pm$ 0,40 Stunden	148,92 (1)	19,92 (1)
B) Versuche bei 10°C		
Kontrollwert	137,67 $\pm$ 1,41 (13)	7,33 $\pm$ 0,44 (15)
30 Minuten	140,67 $\pm$ 0,84 (8)	7,01 $\pm$ 0,32 (8)
60 Minuten	139,09 $\pm$ 1,20 (8)	9,10 $\pm$ 0,43 (9)
80 $\pm$ 2,04 Minuten	139,06 $\pm$ 1,32 (8)	9,19 $\pm$ 0,50 (8)
125 $\pm$ 13,23 Minuten	137,59 $\pm$ 1,30 (3)	11,00 $\pm$ 0,55 (3)
C) Versuche bei 5°C		
Kontrollwert	131,98 $\pm$ 1,45 (11)	9,80 $\pm$ 0,50 (13)
1 Stunde	135,63 $\pm$ 1,33 (6)	12,13 $\pm$ 0,57 (6)
2 Stunden	133,63 $\pm$ 1,22 (6)	17,13 $\pm$ 0,81 (6)
4 Stunden	127,50 $\pm$ 1,41 (5)	22,86 $\pm$ 1,15 (5)

Menge an Blut gewonnen werden konnte.

Die wichtigsten Ergebnisse bei 15 °C Colontemperatur sind folgende:

- a) alle Organe mit Ausnahme der Leber enthalten nach 11 Stunden weniger Wasser als nach 5 Stunden.
- b) gegenüber dem 11-Stunden-Wert ist der Organ-Wassergehalt nach 13 und mehr Stunden meist erhöht; zugleich häufig erhöhter Na- und erniedrigter K-Gehalt im Organ.
- c) Herz- und Skelettmuskel neigen zu Na-Verlust und K-Speicherung in Hypothermie.
- d) der Serum-Na-Spiegel fällt bis zur 12. Stunde leicht ab, während das Serum-K ansteigt.

IV. Langdauernde Hypothermie bei 10 und 5 °C Colontemperatur

1.) Elektrolyt- und Wassergehalt der Organe

Die Tabellen 2 B, C - 7 B, C zeigen die Ergebnisse der langdauernden Hypothermie bei 10 und 5 °C wie auch die Kontrollwerte der akuten Kühlung (5, 105).

Im Gehirn verhalten sich mit fortschreitender Hypothermiedauer die untersuchten Größen bei 10 °C ebenso wie bei 5 °C (Abbildung 8): Na- und Wassergehalt nehmen zu, während K abfällt.

Der Unterschied zwischen den beiden Temperaturen besteht jedoch darin, daß die schon während der Auskühlung auftretende Na- und Wassereinlagerung sowie die K-Abgabe bei 5 °C weiter als bei 10 °C fortgeschritten ist (105). Nach ein- bis zweistündiger Kühlung bei 10 und 5 °C unterscheiden sich jedoch entsprechende Größen nicht mehr signifikant (vergl. Abbildung 13).

Der Herzmuskel nimmt bei 5 °C in Abhängigkeit von der Zeit Na auf und gibt gleichzeitig K ab. Bei 10 °C dagegen bleibt ein signifikanter Na-Anstieg aus; die Na-Werte sind wie bei 15 °C (siehe Kapitel VIII, 1) im allgemeinen unternormal. K häuft sich bei 10 °C im Gewebe an.

Für Lungen, Leber, Nieren und Skelettmuskel gilt sowohl bei 10 als auch bei 5 °C:

- a) der Wassergehalt nimmt zeitabhängig zu;
- b) die Wassereinlagerungen sind stets mit Zunahme der Na-Konzentration und Abnahme der K-Konzentration verbunden.

Auch hier ist, wie beim Gehirn oben erwähnt, die verschiedene Ausgangslage bei 10 und 5 °C zu berücksichtigen. - An der Lunge zeigte sich bei beiden Temperaturen regelmäßig ein makroskopischer Befund, der in geringerem Ausmaß auch

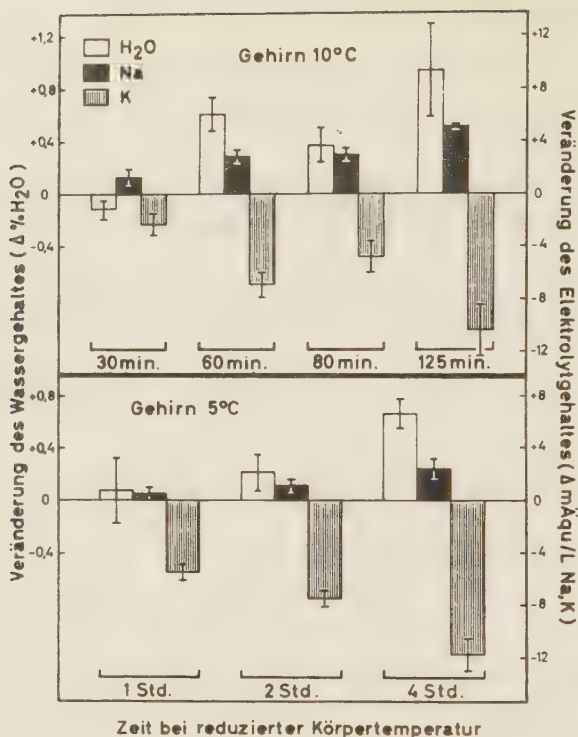


Abb. 8) Zeitabhängigkeit der Veränderungen von Wassergehalt, Na- und K-Konzentration im Gehirn bei 10 °C (oben) und 5 °C (unten) Colontemperatur gegenüber den bei akuter Auskühlung auf 10 bzw. 5 °C gewonnenen Werten (= Nullwerte).

bei 15 °C beobachtet wurde; große Teile beider Lungenflügel waren hepatisiert, vor allem in den abhängigen Partien; es bestand dabei kein ausgeprägtes Oedem.

2.) Elektrolytgehalt im Serum

Wie aus Tabelle 8 B, C und den Abbildungen 9 und 10 zu ersehen, verhalten sich die Elektrolyte bei 10 und 5 °C gleichartig; in Abhängigkeit von der Zeit sinkt die Na-Konzentration im Serum ab, wobei zugleich die K-Konzentration ansteigt.

Die wichtigsten Ergebnisse bei 10 und 5 °C sind folgende:

- a) mit fortschreitender Hypothermiedauer kommt es in allen Geweben zur Wassereinlagerung;
- b) bei zunehmendem Wassergehalt steigt im allgemeinen der Na-Gehalt, fällt der K-Gehalt der Gewebe;
- c) die Elektrolyte verhalten sich im Serum umgekehrt wie im Gewebe.

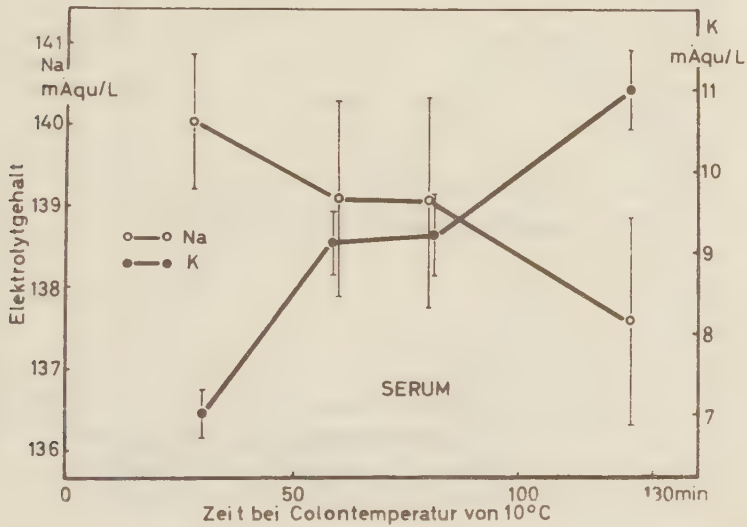


Abb. 9) Na- und K-Konzentration im Serum bei 10 °C Colontemperatur in Abhängigkeit von der Versuchsdauer. Dargestellte Werte ($\bar{x} \pm S\bar{x}$) siehe Tabelle 8 B.

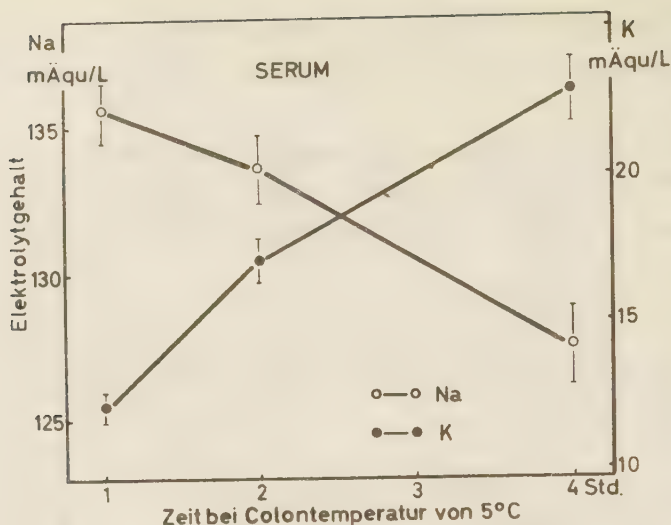


Abb. 10) Na- und K-Konzentration im Serum bei 5 °C Colontemperatur in Abhängigkeit von der Versuchsdauer. Dargestellte Werte ($\bar{x} \pm \bar{s}_x$) siehe Tabelle 8 C.

V. Die Bedeutung des Kreislaufs für Wasser- und Elektrolytverschiebungen

Die oben beschriebenen Veränderungen in der Elektrolytverteilung zwischen Gewebe und Serum sowie im Wassergehalt der Organe weisen auf eine Störung des aktiven Kationentransportes hin (siehe Kap. D IV, D V, D VI). Um die Frage, ob als deren Ursache Hypoxie denkbar ist, - worauf später ausführlich eingegangen wird (siehe Kap. D IX) - klären zu können, ist zu untersuchen, ob sich die gefundenen Veränderungen in Beziehung zum Kreislauf setzen lassen, was am Beispiel der Wassereinlagerung ins Gehirn bei 10 °C geprüft werden soll.

Als Hinweis auf die Stärke der Gewebsdurchblutung steht die Herzfrequenz zur Verfügung, für die von ADOLPH et al. (2) eine lineare Beziehung zum Blutdruck bei Körpertemperaturen unter 17 °C angegeben wird. Es ist anzunehmen, daß eine um so größere hypoxische Schädigung auftritt, je länger das Gewebe inadäquat durchblutet ist, d. h. je länger eine zu geringe Herzfrequenz besteht. Als niedrigste adäquate Frequenz bei 10 °C wird die von 25/min angesehen, was

auf Grund des Verhaltens der Herzfrequenz bei 10 °C (Abbildung 3) nahelegt. Wird der Wassergehalt des Gehirns in Beziehung gesetzt zur Zeitdauer, während der eine geringere Frequenz als 25/min besteht, so ergibt sich eine lineare Abhängigkeit, deren Korrelationskoeffizient r den Wert von 0,89 annimmt (siehe Abbildung 11; die in dieser Abbildung dargestellten Einzelwerte wurden in anderer Anordnung für Tabelle 2 B gemittelt).

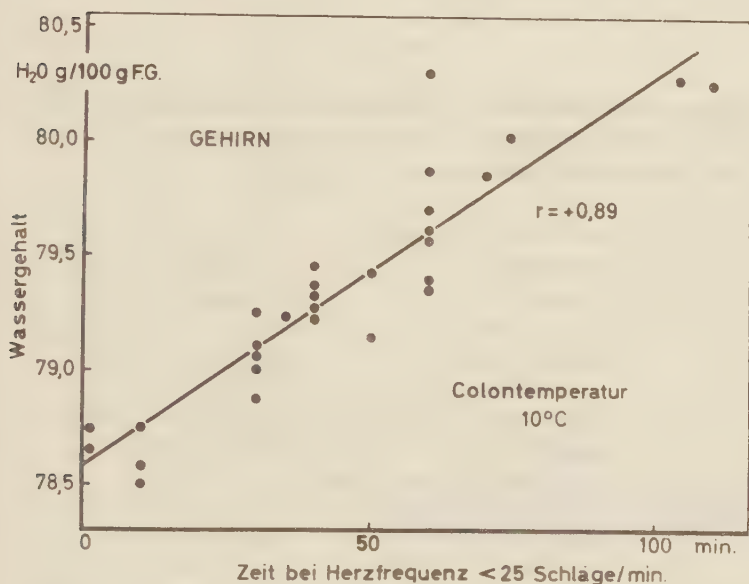


Abb. 11) Wassergehalt im Gehirn bei 10 °C Colontemperatur in Abhängigkeit von der Zeit, während der eine Herzfrequenz von weniger als 25/min bestand. Originalwerte aus 29 Versuchen. Korrelationskoeffizient $r = + 0,89$. Der Regressionskoeffizient unterscheidet sich signifikant von Null ($p < 0,001$).

Die dargestellte Abhängigkeit gilt wie für die Wasseraufnahme so auch für Na-Einlagerung und K-Verlust des Gehirns; ferner gilt sie für die Veränderungen in Leber, Nieren und Skelettmuskel bei 10 °C, nicht dagegen für die in Lungen und Herz.

VI. Die zeitabhängigen Veränderungen von Serumosmolarität und Hämatokrit bei 15 °C Colontemperatur und ihre Bedeutung für den Organwassergehalt und die klinische Überlebenszeit

Wie Tabelle 9 und Abbildung 12 zeigen, ist es bei 15 °C nach einer Kühldauer von 11 und mehr Stunden zu einer Hämokonzentration gekommen, d. h. die Serumosmolarität ist um 20,8 % der Norm, der Hämatokrit um 72,1 % des Normalwertes angestiegen.

Tabelle 9:

Hämatokrit und Serum-Osmolarität bei langdauernder Hypothermie von 15 °C Colontemperatur bei Ratten. Mittelwert und Standardabweichung des Mittelwertes. Anzahl der Einzelwerte in Klammern.

	Hämatokrit (Vol %)	Osmolarität (mOsm/L Serum)
Normalwert	$42,80 \pm 2,05$ (5)	$301,38 \pm 1,01$ (4)
2,5 Stunden	$45,00 \pm 0,50$ (2)	$293,25 \pm 3,75$ (2)
5,0 Stunden	$45,67 \pm 1,43$ (3)	$298,50 \pm 1,44$ (3)
11 Stunden	$71,50 \pm 0,58$ (3)	$322,67 \pm 3,77$ (3)
13,47 $\pm$ 0,86 Stunden	$73,83 \pm 0,95$ (3)	$364,00 \pm 3,00$ (3)

Die Bedeutung der Osmolaritätserhöhung für den Wassergehalt von Organen wird am Beispiel des Gehirns deutlich; in Abbildung 13 ist der Gehirn-Wassergehalt dargestellt (gefüllte Kreise und gestrichelte Linie), welcher nach der von REULEN und BRENDDEL (107) angegebenen Na-Hirnwasser-Beziehung (Proportionalität des Hirnwassers zum Na-Absolutgehalt im Gehirn) theoretisch zu den gemessenen Na-Absolutwerten gehören müßte, und welcher somit nach 13 und mehr Stunden einem hochgradigen Oedem entsprechen würde; daß die an Stelle der postulierten Oedemwerte tatsächlich gemessenen niedrigen Wasserwerte auf erhöhte Serumosmolarität zurückzuführen sind, zeigt die Abbildung 14, welche

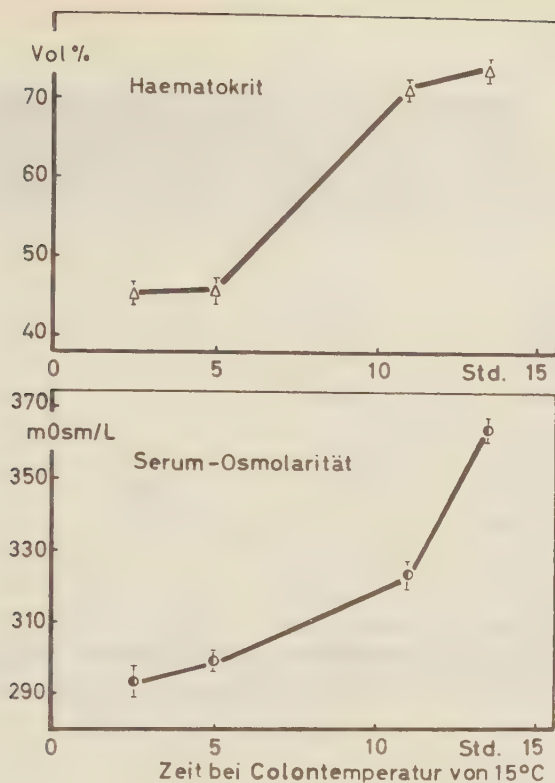


Abb. 12) Hämatokrit und Serumosmolarität bei 15 °C Colontemperatur in Abhängigkeit von der Versuchsdauer. Dargestellte Werte ($\bar{x} \pm S\bar{x}$) siehe Tabelle 9.

auch berücksichtigt, daß - bei gleichbleibender Osmolarität - der Wassergehalt des Gehirns mit zunehmendem Na-Gehalt ansteigt (107).

Die Veränderungen im Blut scheinen ferner Bedeutung für die klinische Überlebenszeit zu haben, wie sich aus drei gezielten Versuchen ergibt, in denen geprüft werden sollte, ob sich ein durch Infusion von niedermolekularem Dextran (Rheomacrodex) zumindest verlangsamter Verlauf der Hämokonzentration günstig auf die maximale Lebensdauer auswirkt. Versuchsbedingungen und -ergebnisse siehe Methodik und Tabelle 10.

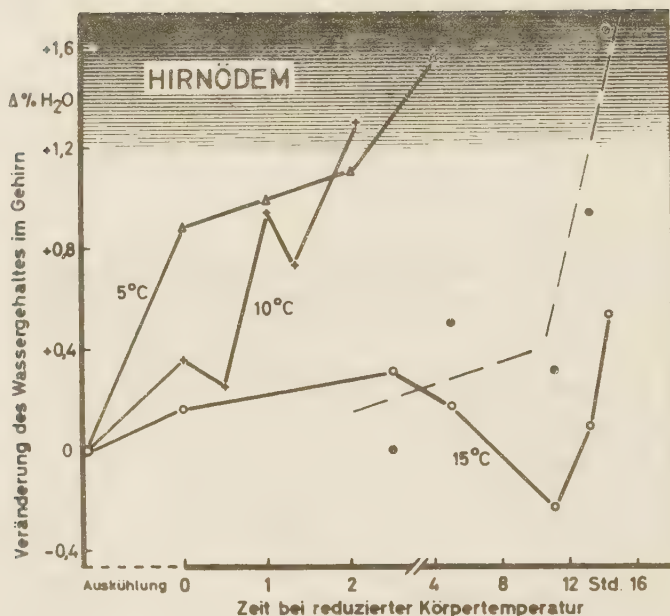


Abb. 13) Veränderungen des Wassergehaltes im Gehirn gegenüber dem in Normothermie gewonnenen Wert (= Nullwert des Wassergehaltes) nach akuter Auskühlung (= Zeitpunkt 0) und lang-dauernder Hypothermie bei 15, 10 und 5 °C-Colontemperatur. Symbole: Dreiecke = 5 °C-Versuche; Kreuze = 10 °C-Versuche; offene Kreise = 15 °C-Versuche; gefüllte Kreise und gestrichelte Linie; Erklärung siehe Text. Bereich des tödlichen Hirnödems (14, 103, 105) durch Raster gekennzeichnet.

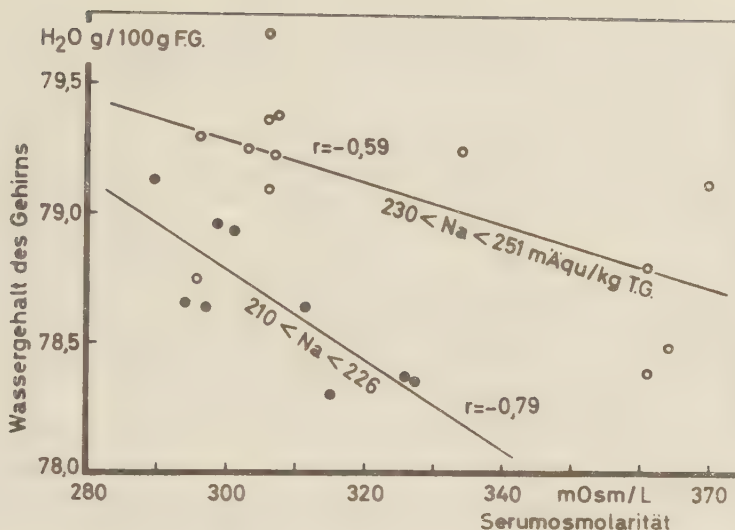


Abb. 14) Wassergehalt des Gehirns in Abhängigkeit von der Serumosmolarität bei verschieden hohem Na-Absolutgehalt des Gehirns. Originalwerte aus 8 Versuchen bei 10 °C und 14 bei 15 °C, unter letzteren die Versuche I-III (siehe Tabelle 10). Gleichung der oberen Geraden: $y = -0,00793433 \cdot x + 81,6607$; Korrelationskoeffizient $r = -0,59$. Gleichung der unteren Geraden: $y = -0,01736915 \cdot x + 83,9916$; $r = -0,79$.

Ratte I wurde nach 11 Stunden getötet, nachdem während der gesamten Versuchsdauer eine der Temperatur entsprechende, regelmäßige Herzaktivität bestanden hatte. Hämatokrit und Serumosmolarität sind am Versuchsende nur wenig erhöht. Im Gehirn ist es nicht zu einem osmolaritätsbedingten (siehe oben) Wasserverlust gekommen. Die Elektrolytwerte im Gehirn sind normal.

Bei Versuch II und III gelang es, die klinische Überlebenszeit eindeutig zu verlängern. In Versuch II bestand nach 20 Stunden noch eine für 15 °C normale Herzaktivität; in Versuch III begann die Herzfrequenz nach 23 Stunden abzunehmen. Der Maximalwert der klinischen Überlebenszeit bei Versuchen ohne Infusion beträgt dagegen - wie eingangs (Kapitel C I) beschrieben - nur 16 Stunden. Serumosmolarität und Hämatokrit bei Ratte II und III zeigen, daß die Hämokonzentration auf die Dauer nicht verhindert werden konnte. Demzufolge ist der Wassergehalt im Gehirn im Sinne der oben gezeigten Beziehung zwischen Osmolarität und Hirnwasser verändert, wobei für Ratte III zusätzlich noch eine Periode mit ungenügender Durchblutung berücksichtigt werden muß, die zu Na-Einlagerung und K-Verlust geführt hat (siehe Kap. C V). Bei Ratte II ist ebenfalls der Na-Gehalt des Gehirns gegenüber den Kontrollen erhöht, eine Veränderung, die jedoch nicht in Beziehung zu verminderter Herzaktivität zu setzen ist.

Im Herzmuskel ist der Na-Gehalt in allen drei Versuchen gegenüber den Kontrollen nur uncharakteristisch verändert, während der K-Gehalt stets beträchtlich erhöht ist.

Die Serumelektrolyte liegen in Versuch I im Bereich der Norm, in Versuch II und III sind sie ohne Bedeutung, da die Meßgenauigkeit durch zu geringe Substratmengen beeinträchtigt war.

Tabelle 10: Versuchsbedingungen und-ergebnisse (Originalwerte) von 3 Rattenversuchen mit Infusion von niedermolekularem Dextran (Rheomacrodex). Langdauernde Hypothermie von 15 °C. Kontrollwerte (akute Kühlung) mit Ausnahme von Serumosmolarität und Hämatokrit nach REULEN et al. (105).

	Versuch Nr. I	Versuch Nr. II	Versuch Nr. III	
Versuchsdauer	getötet nach 11 Stunden	getötet nach 20 Stunden	Herzversagen nach 23,75 Stunden	
Menge (ml) und Osmolarität (mOsm/L) der infundierten Flüssigkeit	9,15 ml 219 mOsm/L	6,30 ml 269 mOsm/L	10,13 ml 269 mOsm/L	
Zeitpunkt des Beginns und Dauer der Infusion	Anfang der 4. Stunde 8 Stunden	Anfang der 7. Stunde 13 Stunden	Anfang der 6. Stunde 18,75 Stunden	
Herztätigkeit während des Versuches				
Schwankungsbreite der Herzfrequenz (Herzschläge/Min.)	55 - 60	60 - 70	55 - 70 in der 24. Stunde Absinken auf 20	
Gehirn-, Herz- und Blutbefunde am Versuchsende				
Kontrollwert				
G e h i r n	H ₂ O 78,78 Na A 222,93 K 59,46 A 477,91 K 127,96	78,64 218,88 59,46 468,00 127,13	78,49 241,88 66,30 463,00 126,91	79,25 249,75 65,39 448,50 117,42
H e r z	H ₂ O 79,19 Na A 179,53 K 47,64 A 361,35 K 96,01	79,32 186,50 48,63 406,50 105,99	79,23 185,88 48,74 406,50 106,59	78,55 175,00 47,80 419,00 114,44
Serum-Na Serum-K (mÄqu/L Serum)	138,19 5,86	136,88 7,40	142,63 18,03	160,50 12,55
Osmolarität des Serums (mOsm/L Serum)	301,38	311,50	364,00	334,00
Hämatokrit (Vol.%)	42,80	53,50	64,00	65,00

Der Wassergehalt von Herz und Gehirn ist angegeben in g/100 g Feuchtgewicht, der Na- bzw. K-Gehalt als Absolutgehalt (A) in mÄqu/1000 g Trockengewicht sowie als Konzentration (K) in mÄqu/L Gewebsflüssigkeit.
 . = Normalwert (vergleiche Tabelle 9).

D. DISKUSSION

I. Methodik

Die Technik der Auskühlung in den eigenen Versuchen hatte - wie die von USINGER (141) zur Kühlung von Mäusen verwendete - zum Prinzip, die Körpertemperatur rasch (mittels Eiswasserbad) und unter weitgehender Vermeidung von Kältegegenregulation (mittels initialer tiefer Äthernarkose) zu senken, wodurch die Energiereserven des Tieres geschont werden sollten. Diese Methode steht somit im Gegensatz zu der von manchen Autoren (2, 9, 11, 29, 65, 100, 101) angewandten closed-vessel-Technik (50; modifiziert nach 48), bei welcher die Ratte in einem von Eis umgebenen, hermetisch abgeschlossenen Glasbehälter gekühlt wird; die Nachteile dieser Technik liegen erstens in einer langen Auskühlzeit - Temperatursenkung auf 15 - 20 °C erfordert 1,5 - 2 Stunden (11, 65, 101) - und zweitens darin, daß der erst nach etwa 1,5 Stunden einsetzenden Hypoxie-Hyperkapnie-Narkose energieraubende Reaktionen des Tieres wie Kältezittern und starke körperliche Unruhe vorangehen (11).

Künstliche Beatmung wurde in den eigenen Experimenten angewandt, um die bei langdauernder Hypothermie auftretende Gefahr der Gewebshypoxie infolge respiratorischer Insuffizienz, auf die BYON und ADOLPH (29) hinweisen, zu mindern. Mit reinem Sauerstoff wurden die eigenen Versuchstiere beatmet, um trotz der von ALBERS et al. (6) bereits für kurze Kühldauer nachgewiesenen physiologischen Atelektasen bzw. der für längere Versuchsdauer auf Grund der eigenen Feststellung von hepatisierten Lungenbezirken anzunehmenden Atelektasen das Blut maximal zu oxygenieren.

Der bei 15 °C weniger stark ausgeprägte, bei 5 und 10 °C jedoch sehr auffallende makroskopische Befund einer ausgedehnten Hepatisation in abhängigen Lungenpartien (siehe Kapitel C IV, 1) läßt sich wohl als Ausdruck von Hypostasen ansehen, deren Ausbildung durch den in Hypothermie verlangsamten Blutstrom begünstigt sein dürfte. Ein den eigenen Beobachtungen vergleichbares makroskopisches Bild fanden DRINKER und HARDENBERGH (37) bei Hunden, die in Normothermie mehrere Stunden narkotisiert in Supination gelegen hatten, wobei das Vorhandensein von Atelektasen und Hypostasen direkt nachgewiesen werden konnte.

II. Herzfrequenz

Das von uns festgestellte Verhalten der Herzfrequenz bei Auskühlung und langdauernder Hypothermie (siehe Kapitel C I) befindet sich weitgehend in Übereinstimmung mit der Literatur und läßt sich jedenfalls teilweise durch die beobachteten Elektrolytverschiebungen erklären, worauf in Kapitel D V näher eingegangen werden soll.

Der Herzstillstand bei der Auskühlung von Ratten wird von einigen Autoren (2, 49, 94) bereits bei 8 bis 9 °C festgestellt, während er in den eigenen Versuchen erst bei 6,35 °C eintrat. Vereinzelte Herzaktionen bei 5 °C werden - wie bei den eigenen Ratten - mittels des EKGs allerdings auch von ANDJUS und SMITH (11) und HUNTER (65) beobachtet.

Eine sprunghafte Änderung der Aktivierungsenergie bei der Auskühlung (siehe Abbildung 1) von Ratten fanden auch KAYSER und HIEBEL (71), allerdings bei 14 °C, d. h. bei etwas höherer Temperatur als sie von uns beobachtet wurde. Falls die O₂-Versorgung Einfluß auf das Auftreten des Knicks in der Kurve der Aktivierungsenergie hat, so ist zu erwarten, daß bei optimaler Oxygenierung der Knick in tiefere Temperaturbereiche verschoben wird. Der Unterschied zwischen den eigenen Ergebnissen und denen von KAYSER und HIEBEL, die nicht mit reinem O₂ beatmeten, ist zu gering, um in dieser Weise gedeutet werden zu können. In den Versuchen von NORDMANN (93), der Hunde extrakorporal kühlte und wohl optimal oxygenierte, liegt der Knick allerdings erst bei einer viel tieferen Temperatur (6,5 °C).

Am Verhalten der Herzfrequenz bei 10 °C ist das oft rapide Absinken nach Entnahme aus dem Eiswasserbad auffällig (Abbildung 3). Ursache hierfür könnte ein Kollaps sein infolge Nachlassens der peripheren Vasokonstriktion bei Aufhören des starken Kältereizes durch das Eiswasser. Es ist auch denkbar, daß Blut, welches während der Schräglage im Wasserbad orthostatisch in der unteren Körperhälfte versackte und abkühlte, bei der Waagerechtlagerung nach Entnahme aus dem Wasser zum Herzen zurückströmen kann und dessen Temperatur senkt.

Langdauernde Konstanz der Herzfrequenz bei 15 °C (Abbildung 2) wird auch von POPOVIC (101, 102) bei Rattenversuchen gefunden, nicht dagegen von USINGER (141), der Mäuse prolongiert kühlte. Die von USINGER beobachtete zeitabhängige Abnahme der Herzfrequenz geht jedoch mit einer ebensolchen Verminderung der Atemfrequenz einher und läßt sich deshalb wohl als Folge von Hypoxie ansehen (2).

Die bei 15 °C festgestellte Dauer der klinischen Überlebenszeit (14,3 Stunden; siehe Kapitel C I) unterscheidet sich von den Daten in der Literatur. In den Rattenversuchen von POPOVIC (101, 102) trat der klinische Tod bereits nach

9, 5 Stunden ein und ging meist mit Verschuß der Trachea durch eine seröse Flüssigkeit einher. Die demgegenüber längere Überlebenszeit in den eigenen Versuchen, die eher der entspricht, die POPOVIC (100) für 17°C angibt, läßt sich wohl auf schonendere Kühlung, künstliche Beatmung und Verhinderung des Erstickens bei den eigenen Ratten zurückführen. USINGER (141) findet bei Mäusen mit einer Temperatur von 15°C eine verglichen mit den eigenen Ergebnissen sehr lange maximale Lebensdauer von 17, 5 Stunden, die aber wohl für seine Versuchstiere spezifisch ist, da diese auch bei 5°C noch 4 Stunden klinisch überleben, während bei Ratten mit dieser Temperatur das Herz häufig bereits stillsteht (siehe Kapitel C I).

III. Organtemperaturen

Die durch eigene Messung festgestellten großen Temperaturgradienten zwischen Colon und Organen (siehe Tabelle 1) sind wohl zum Teil auf zusätzliche Einflüsse nach der Entnahme der Tiere aus der Kühlschlange zurückzuführen, worauf oben hingewiesen wurde (Kapitel C II). Diese Deutung wird auch bei der Betrachtung der Angaben anderer Untersucher wahrscheinlich, welche an Ratten die Organtemperaturen während der Kühlphase maßen; unter Bedingungen, die den eigenen vergleichbar sind, wurde bei zweistündiger Hypothermie von 11 bis 15°C das Colon um nur 0, 5 bis 1°C kälter als das Gehirn gefunden (29); nach HONG (62) ist auch die Temperaturdifferenz zwischen Colon und Nieren gering; die Angaben über den Temperaturgradienten Colon - Leber sind nicht einstimmig; während nach BRAUER et al. (24) die Lebertemperatur der des Colons eng folgt, geben BEATON und ORME (18) Differenzen bis zu 3°C an.

Es ist bekannt, daß es nach Ende der Auskühlung zur Verkleinerung der Temperaturgradienten im Körper kommt (35, 124), was auch die eigenen Ergebnisse zeigen. Ursache für den Temperatenausgleich zwischen Körperorganen bei konstanter Oberflächentemperatur ist wohl neben Wärmeleitung hauptsächlich der konvektive Wärmetransport durch das Blut. Dagegen sind ORCHARD und ADOLPH (94) der Ansicht, daß die Bedeutung des Wärmeausgleichs durch Konvektion in dem untersuchten Temperaturbereich infolge des verringerten Herzminutenvolumens gemindert ist, da es ihnen bei Rattenversuchen mit lokaler Kopfkühlung oder -wärmung nur dann gelang, eine größere Temperaturdifferenz zwischen Gehirn und Herz aufrechtzuerhalten, wenn die Herztemperatur 17°C oder weniger betrug, nicht jedoch dann, wenn sie höher lag. Die bei prolongierter Hypothermie gegenüber akuter Auskühlung festgestellte Abnahme der Hirntemperatur (siehe Tabelle 1) läßt sich jedoch wohl nur mit Konvektion erklären und zwar vielleicht auf die Weise, daß die Waagrechtlagerung des Tieres in der Kühlschlange den Rückstrom zum Herzen und so den Weitertransport von Blut erleichtert, das sich während der Schräglage im Wasserbad orthostatisch in der unteren Körperhälfte

sammelte und dort abkühlte (Temperatur-"afterfall" nach 35).

IV. Veränderungen von Elektrolyt- und Wassergehalt im Gehirn

Der Na-Gehalt im Gehirn wird bei 5 °C und 10 °C während der gesamten Versuchsdauer, sowie bei 15 °C ab der 13. Stunde, zeitabhängig erhöht bei gleichzeitiger Abnahme des K-Gehaltes (siehe Abbildung 4 und 8). Es darf angenommen werden, daß diese Veränderungen vorwiegend den Intrazellulärraum betreffen, und zwar aus folgenden Gründen:

- 1.) Im Serum, welches mit dem Extrazellulärraum des Gewebes im DONNAN-Gleichgewicht steht, sinkt im allgemeinen in dem entsprechenden Zeitraum die Na-Konzentration, während die K-Konzentration ansteigt, d. h. die Veränderungen des Elektrolytgehaltes verlaufen in Serum und Gesamthirngewebe, somit auch in Extra- und Intrazellulärraum des Gehirns, entgegengesetzt.
- 2.) Der Extrazellulärraum des Gehirns ist wohl zu klein (36, 63, 89, 131, 143), als daß ihn betreffende Änderungen der Na- und K-Konzentration bei Messungen am Gesamthirn deutlich zum Ausdruck kommen könnten.

Als Ursache der im Intrazellulärraum gegenüber dem Serum entgegengesetzt verlaufenden Veränderungen des Elektrolytgehaltes läßt sich eine Störung des aktiven Transportes denken: sind Na-efflux und K-influx in einem bestimmten, konstanten Ausmaß gehemmt, so wird die Zelle, wenn die passiven Ionenströme intakt sind, um so mehr Na aufnehmen, bzw. um so mehr K verlieren, je länger dieser Zustand dauert (Näheres siehe Kapitel D IX).

Für die K-Verringerung im Intrazellulärraum kann noch zusätzlich der bei Azidose stattfindende Abtausch von intrazellulären K-Ionen gegen extrazelluläre H-Ionen (59, 108, 123) in Betracht gezogen werden, da die in Hypothermie mehrfach nachgewiesene metabolische Azidose (15, 18 u. a.) auch für die eigenen Versuche angenommen werden muß. K-H-Austausch kommt als Erklärungsmöglichkeit insbesondere in Frage für den bei 15 °C zwischen der 5. und 11. Stunde beobachteten K-Verlust, der bei gleichbleibendem Na-Gehalt eintritt (siehe Abbildung 4).

Die zeitabhängige Zunahme des Wassergehaltes im Gehirn bei 5 und 10 °C (siehe Abbildung 8) ist wohl als intrazelluläre Hydrierung anzusehen, die osmosebedingt als Folge von Na-Anhäufung in der Zelle stattfindet. Für diese Hypothese spricht:

- 1.) Die gleichzeitig mit der Wassereinlagerung beobachtete intrazelluläre (siehe oben) Na-Zunahme übertrifft quantitativ die Abnahme des

K-Absolutgehaltes, wobei sich ferner die verglichen mit dem K-Ion stärkere Hydratation des Na-Ions auswirken wird.

- 2.) Wie aus den Untersuchungen von REULEN und BAETHMANN (106) hervorgeht, kann bei angestiegenem Na- und Wassergehalt des Gehirns letzterer durch Erhöhung der Serumosmolarität gesenkt werden, wobei sich der Na-Gehalt nicht verändert; nimmt dann die Serumosmolarität wieder ab, so steigt der Wassergehalt entsprechend dem erhöht gebliebenen Na-Gehalt wiederum an.

Die Auffassung, daß das Anschwellen des Gehirns die Folge von Na-Einlagerung ist, wird ferner unterstützt durch Befunde von REULEN und BRENDEN (107), die für das Rattengehirn in vivo bei normaler Serumosmolarität eine enge Beziehung zwischen Wassergehalt und Na-Absolutwert angeben, sowie durch Untersuchungen von LEAF (79) und ROBINSON (111).

Daß es bei tiefer prolongierter Hypothermie, wie oben vermutet, tatsächlich zu intrazellulärer Schwellung im Gehirn kommt, geht aus Beobachtungen von MILLER et al. (88) hervor. Die Autoren wiesen mikroskopisch Glia- und Neuronschwellung im Gehirn von Hunden nach, die eine einstündige, mit extrakorporaler Kühlung herbeigeführte Hypothermie bei 10 °C Oesophagustemperatur 24 Stunden überlebt hatten.

Für die Erklärung der bei 15 °C beobachteten zeitabhängigen Veränderungen des Hirnwassers (Abbildung 4 und 13) müssen sowohl die Veränderungen des intrazellulären Elektrolytgehaltes herangezogen werden als auch die nach mehrstündiger Kühlung eintretende Erhöhung der Serumosmolarität (Abb. 12), welche bekanntlich zur Verminderung des Hirnwassers führt (56, 106; vergl. auch Abbildung 14). So ist die nach 11-stündiger Kühlung festgestellte Reduktion des Wassergehaltes Folge der erhöhten Serumosmolarität. Die Zunahme des Wassergehaltes nach 13- und mehrstündiger Hypothermiedauer ist - analog der für 5 und 10 °C beschriebenen Verhältnisse - durch die gleichzeitig erfolgende Na-Einlagerung bedingt, bleibt jedoch wegen der erhöhten Serumosmolarität hinter dem Na-Einstrom relativ zurück (vergleiche Kapitel C VI).

Die bei akuter Auskühlung gewonnenen (5, 105) sowie die eigenen Ergebnisse zeigen, daß es in Hypothermie zu einer "Kälteschwellung" des Gehirns kommen kann, die alle Charakteristika eines Hirnoedems (Literatur bei 103, 106, 107) aufweist. Zu einigen der erhobenen Befunde - daß nämlich Kühlung auf 10 und 5 °C zur Ausbildung eines Hirnoedems führt (5, 105), welches sich bei diesen Temperaturen in Abhängigkeit von der Zeit noch verstärkt, während bei 15 °C in den ersten Stunden kein Oedem entsteht - ergeben sich nunmehr Parallelen in der Literatur über neurologische Ausfälle nach Hypothermie. So wurde festgestellt (12, 23, 52, 67), daß akute Kühlung auf Temperaturen unter 15 bis 12 °C

das Zentralnervensystem stärker schädigt als geringere Senkung der Körpertemperatur. Nach EGERTON et al. (38) kommt es bei prolongierter Kühlung innerhalb vergleichbarer Hypothermiezeiten bei Temperaturen unter 15 °C zu stärkeren neurologischen Ausfällen als bei höheren Temperaturen. Analog der selbst festgestellten Zeitabhängigkeit der Hirnoedementstehung bei sehr tiefen Temperaturen wurde beobachtet, daß bei prolongierter Hypothermie von 10 °C mit (81) oder ohne (38) Kreislaufstillstand der Schweregrad der zerebralen Schädigung von der Hypothermiedauer abhängt. Daß der Grad der neurologischen Schädigung tatsächlich in Beziehung zur zeitabhängigen Ausbildung eines Hirnoedems zu setzen sein dürfte, zeigen Versuche von MESSMER et al. (86, 87).

Ein Hirnoedem, welches in Hypothermie bei Temperaturen über 20 °C beobachtet wird, steht wohl nicht in engem Zusammenhang mit der Senkung der Körpertemperatur. Bei TALBOTT et al. (133) und SANO und SMITH (117) war es eine terminale Erscheinung, wenn Menschen nach 50- und mehrstündiger leichter Oberflächenkühlung starben. ROSOMOFF (114) glaubt sogar, bei 25 °C am Hund eine Verminderung des Hirnwassers feststellen zu können. Werden Phenothiazine in Verbindung mit mäßiger prolongierter Kühlung angewendet (142), so ist anzunehmen, daß es schon allein auf Grund der durch das Pharmakon hervorgerufenen Vasodilatation zu größerem Nettowassergehalt im Organ kommen könnte.

V. Veränderungen von Elektrolyt- und Wassergehalt im Herzmuskel und ihre Bedeutung für die Erregungsvorgänge

Der Wassergehalt des Herzens zeigt gegenüber den Ausgangswerten nur in der 12. Stunde bei 15 °C eine signifikante Veränderung: der zu diesem Zeitpunkt niedrige Wassergehalt ist wohl - analog dem reduzierten 11-Stunden-Wert des Hirnwassers bei 15 °C (siehe Kapitel D IV) - bedingt durch erhöhte Serumosmolarität.

Die gemessenen Elektrolytwerte (siehe Tabelle 3) können nicht als repräsentativ für den Herz-Intrazellulärraum angesehen werden, da der Extrazellulärraum fast 20 % des Gesamtwassergehaltes des Herzens ausmacht, wie aus Bestimmungen an Ratten und anderen Warmblütern hervorgeht, bei denen mit verschiedenen chemischen Methoden übereinstimmend im Herzen ein Extrazellulärraum zwischen 12,8 und 17,7% gefunden wurde (20, 77, 80, 134, 143). Es wurden deshalb - mit Hilfe von Formeln, welche auf DONNAN-Faktoren verzichten (53) - die intrazellulären Na- und K-Konzentrationen approximativ ermittelt, wobei von den in Tabelle 3 angegebenen Mittelwerten ausgegangen wurde. Es wurde mit einem Extrazellulärraum von 15 % gerechnet, der als konstant angenommen wurde, obwohl BEAVERS und ROGERS (20) bei Kühlung von Hunden auf 20 °C eine Ver-

kleinerung des Ventrikel-Extrazellulärraumes zugunsten des Intrazellulärraumes angeben. Als Normalwerte (Normothermie) ergaben sich die Na-Konzentration von 30 mÄqu/L und die K-Konzentration von 118 mÄqu/L.

Zeichen für eine Störung des aktiven Transportes sind bei prolongierter Hypothermie von 5 °C - also bei stillstehendem Herzen - deutlich ausgeprägt, weniger deutlich bei 15 °C in der Periode des Herzversagens, d.h. nach der 11. Stunde; bei 5 °C steigt die intrazelluläre Na-Konzentration innerhalb von 4 Stunden von 24 (Kontrollwert bei akuter Auskühlung) auf 37 mÄqu/L, während K von 113 auf 100 mÄqu/L abfällt; bei 15 °C nimmt zwischen der 11. und 13. Stunde Na von 25 auf 29 mÄqu/L zu, wobei K von 135 auf 126 mÄqu/L reduziert wird.

Die intrazelluläre Na-Konzentration im hypothermen Herzen liegt, abgesehen von den Werten der langdauernden Kühlung bei 5 °C, vielfach tiefer als bei Normothermie, und zwar ist sie auf etwa 24 bis 26 mÄqu/L vermindert. Übereinstimmend hiermit geben SPURR und BARLOW (128) für 4-stündige Hypothermie bei 25 °C Na-Verlust des schlagenden Hundeherzens an. - Der herabgesetzte Na-Gehalt im Herzen ist vielleicht Zeichen einer zellulären Reaktion auf die in den eigenen Versuchen sowie bei SPURR und BARLOW beobachtete Senkung des Serum-Na-Spiegels, da von WOODBURY (149) nachgewiesen wurde, daß das Rattenherz bei experimentell erzeugter Hyponatriämie intrazellulär Na verliert. In Hinblick auf die Erregungsvorgänge am Herzen ließe sich der Na-Verlust auch teleologisch deuten; infolge der in Hypothermie eintretenden Senkung der extrazellulären Na-Konzentration würde der overshoot des Aktionspotentials abnehmen (66); dies wird jedoch möglicherweise verhindert durch die mittels Reduktion des intrazellulären Na-Gehaltes erzeugte Zunahme des Na-Quotienten (Konzentrationsverhältnis $\text{Na}_{\text{extra}} / \text{Na}_{\text{intra}}$) - von dem nach DESMEDT (34) die Größe des overshoots abhängt - von 4,7 (Normothermie) bis auf 5,6 bei 15 und 10 °C.

Die Zellmembran kann näherungsweise als Kalium-Elektrode angesehen werden (4, 91). Auf Grund dieser Voraussetzung ist es möglich, Veränderungen des Membranruhepotentials (MRP), welche in den eigenen Versuchen durch die extra- und intrazellulären Kalium-Konzentrationsänderungen am Herzen sowie die Senkung der Körpertemperatur hervorgerufen werden, quantitativ abzuschätzen, wenn das MRP der Herzzelle als Kalium-Gleichgewichtspotential nach der NERNST'schen Gleichung

$$E_G = \frac{R \cdot T}{F} \cdot \ln \frac{K_i}{K_e} \quad (\text{nach } 57)$$

ermittelt wird.

Für Normothermie ergibt sich ein MRP von 79 mV, das den von anderen Autoren am Herzmuskel intrazellulär gemessenen Werten von 80 - 90 mV (zusammenfassende Darstellung bei 57 und 140) entspricht. - Auskühlung auf 15°C senkt das Potential nur wenig, d. h. auf etwa 74 mV. In den ersten 5 Stunden bleibt das Potential dann ziemlich konstant. Demgegenüber ist der 11-Stunden-Wert infolge der erhöhten extrazellulären K-Konzentration auf 58 mV abgesunken. Mit weiter fortschreitender extrazellulärer K-Anreicherung (siehe Abbildung 7) nimmt das Potential bis zum Herzstillstand in der 15. Stunde bis auf 46 mV ab. - Bei 10°C beträgt der für akute Auskühlung berechnete Wert 67 mV. Entsprechend der zeitabhängigen Zunahme der extrazellulären K-Konzentration (siehe Abbildung 9) ist das Potential nach 80 Minuten auf 63 mV, nach 125 Minuten auf 58 mV abgesunken. - Die Abnahme der intrazellulären K-Konzentration zusammen mit extrazellulärer K-Akkumulation bei 5°C führt zu einer starken Reduktion des Potentials von 58 mV (akute Auskühlung) auf 35 mV innerhalb von 4 Stunden.

Somit ergibt sich aus den errechneten Werten, daß die von verschiedenen Autoren auch direkt gemessene (vgl. 137) Membrandepolarisation, welche bereits bei akuter Senkung der Körpertemperatur eintritt, während prolongierter Hypothermie bei den untersuchten Temperaturen weiter verstärkt wird. Die errechnete Membrandepolarisation kann wohl in einigen Punkten zur Deutung des Verhaltens der Herz-tätigkeit in Hypothermie (vergleiche Abbildung 1 - 3) beitragen. So könnte vielleicht die für prolongierte Hypothermie bei 10°C sowie die für 15°C nach der 11. Stunde errechnete zeitabhängige Depolarisation die Abnahme der Herz-frequenz in den betreffenden Zeiträumen erklären (siehe Abbildung 2 und 3). Fer-ner ist der Herzstillstand, der während akuter Auskühlung bei 5 bis 6°C sowie während prolongierter Hypothermie bei 10 bzw. 15°C nach 82 Minuten bzw. 14,3 Stunden (siehe Kapitel C I) eintritt, möglicherweise die Folge des Absinkens des MRP (siehe oben) bis in einen kritischen Schwellenbereich. Dieser Hypothese widersprechen die für 15°C bereits ab der 11. Stunde, also lange vor dem Zeit-punkt des Herzstillstandes, errechneten sehr niedrigen Potentiale nicht, da die für diesen Zeitraum gemessenen hohen Serum-K-Werte teilweise durch Hämolyse bei der Blutentnahme zustandegekommen sein dürften (siehe Kapitel C III, 3) und deshalb die Potential-Absolutwerte in vivo wohl höher liegen.

VI. Veränderungen von Elektrolyt- und Wassergehalt in Lungen, Leber, Nieren und Skelettmuskel

Der Elektrolytgehalt von Lungen, Leber, Nieren und Skelettmuskel ändert sich bei 5 und 10°C in Abhängigkeit von der Zeit gleichartig; ausgehend von den Kontrollwerten (akute Kühlung) steigt der Na-Gehalt an, während K abnimmt (siehe Kapitel C IV, 1). Trotz der großen Organ-Extrazellulärräume können

diese Veränderungen zumindest teilweise als intrazellulär angesehen werden, da sich Na- und K-Konzentration im Serum gleichzeitig entgegengesetzt verhalten (siehe Abbildung 9 und 10). Als Ursache der Na-Aufnahme und des K-Verlustes der Zelle kann - analog den Verhältnissen im Gehirn (siehe Kapitel D IV) - Störung der aktiven Transportmechanismen angenommen werden. Bei der Niere ist diese Deutung am unsichersten, da auch der in den Nephronen befindliche Harn im Meßwert erfaßt ist.

Der Wassergehalt in den zu betrachtenden Organen steigt bei 5 und 10 °C zeitabhängig an. Wie oben erläutert (Kapitel D IV), kann dieser Befund wohl als Folge der Störung im aktiven Ionentransport angesehen werden und würde somit das Zeichen einer intrazellulären Hydrierung sein. Daß es sich vorwiegend um intrazelluläre Wasseraufnahme handelt, wird beim Vergleich mit in-vitro-Versuchen wahrscheinlich: von Warmblütergeweben, die bei 0 bis 10 °C inkubiert wurden, zeigten Muskulatur (85, 109) und Nierenrinde (132) eine rein intrazelluläre, die Leber dagegen eine sowohl intra- (39, 132) als auch extrazelluläre (132) Schwellung.

Bei langdauernder Hypothermie von 15 °C verhalten sich die untersuchten Größen in der Leber (siehe Abbildung 5) prinzipiell wie bei den tieferen Temperaturen und lassen sich wohl ebenso wie die bei 5 und 10 °C gefundenen Veränderungen deuten. Darauf, daß wohl intra- wie extrazellulär in gleicher Weise Wasser eingelagert wird, weisen Beobachtungen von SARAJAS und NILSSON (120) hin, die an Hunden nach 4 bis 5-stündiger Kühlung bei 22 °C mikroskopisch ein intra- und extrazelluläres Leberödem sahen.

Die bei 15 °C in der Lunge beobachteten Veränderungen des Elektrolytgehaltes (siehe Abbildung 5) lassen sich nicht befriedigend deuten, da die Befunde keine sichere Trennung zwischen intra- und extrazellulären Ionenwerten zulassen.

- Der Wassergehalt war in geringem Ausmaß beim Gros der Tiere in den ersten 5 Stunden erhöht; nur in Einzelfällen kam es zu hochgradiger Wassereinlagerung (siehe Kapitel C III, 2). Lungenödem in Verbindung mit Hypothermie durch Oberflächenkühlung wird auch von anderen Autoren bei akuter (16) sowie bei prolongierter Kühlung (144, 150) angegeben. Wahrscheinlich ist in den eigenen Versuchen für die Oedementstehung auch eine pulmonale Komponente von Bedeutung, da mit zunehmender Erfahrung in der Technik der künstlichen Beatmung sowohl bei den eigenen Versuchen als auch bei denen anderer Gruppen desselben Institutes die Oedemquote sank. - Die gegenüber den Ausgangswerten nach der 11. Stunde eingetretene Erniedrigung des Wassergehaltes ist wohl hauptsächlich mit Austrocknung des Gewebes durch respiratorischen Wasserverlust erklärbar.

Eine Deutung der Nierenbefunde bei 15 °C ist nicht möglich, da über das Organ bei vergleichbaren Temperaturen zu wenige Untersuchungen vorliegen und zudem die das Gesamtorgan erfassenden Meßwerte keine Schlüsse auf Veränderungen

in den einzelnen Organ-compartments zulassen.

Na- und K-Gehalt im Skelettmuskel (siehe Abbildung 6) verhalten sich bei 15°C in Abhängigkeit von der Versuchsdauer wie die entsprechenden Ionen im Serum (siehe Abbildung 7); die geringen Elektrolytveränderungen im Muskel betreffen also möglicherweise vorwiegend den Extrazellulärraum. - Die Tendenz zur Reduktion des Gewebswassers ist wohl Folge der Erhöhung der Serumosmolarität (siehe Abbildung 12).

VII. Veränderungen des Elektrolytgehaltes im Serum

Bei 5 und 10°C kommt es in gleicher Weise zu einer von der Kühldauer abhängigen Abnahme der Na-Konzentration und Erhöhung der K-Konzentration im Serum (siehe Abbildung 9 und 10). Diese Ergebnisse werden unterstützt durch Versuche anderer Autoren, welche extrakorporal kühlten und bei Temperaturen von 10°C und darunter prolongierte Hypothermie ohne (148) und mit Kreislaufstillstand (72, 78, 115) durchführten. Da der Extrazellulärraum der Organe im DONNAN-Gleichgewicht mit dem Blut steht und somit die Serumelektrolyte die Elektrolytverschiebungen zwischen Organ-Intra- und Extrazellulärraum widerspiegeln, ergibt sich die Erklärung für die Befunde im Serum wohl aus den festgestellten Elektrolytveränderungen in den Organen; der bei 5 und 10°C in allen untersuchten Organen - mit Ausnahme des Herzens bei 10°C - einheitlich stattfindenden K-Abgabe und Na-Aufnahme (siehe Tabellen 2 B,C - 7 B,C) entspricht das entgegengesetzte Elektrolytverhalten im Serum.

Bei 15°C lassen sich K-Aufnahme und Na-Verlust des Serums (siehe Abbildung 7) nicht eindeutig in Beziehung setzen zu den in den untersuchten Organen festgestellten Elektrolytveränderungen, da diese sehr verschiedenartig verlaufen. Die ab der 12. Stunde gemessenen Werte dürften durch Hämolyse (siehe Kapitel C III, 3) beeinflusst sein, welche bei Ratten, da deren Erythrozyten-K über dem Serum-K, bzw. das Erythrozyten-Na unter dem Serum-Na liegt (26), die K-Konzentration des Serums erhöht und die Na-Konzentration senkt.

Der - verglichen mit dem Normalwert - gering reduzierte K-Gehalt bei Tieren, die auf 15°C gekühlt und 2,5 Stunden bei dieser Temperatur gehalten wurden (siehe Tabelle 8) ist vielleicht zum Teil auf den K-senkenden Effekt des als Narkotikum verwendeten Äthers zurückzuführen (25). Ob ferner die durch die Beatmung mit reinem O_2 wohl hervorgerufene respiratorische Alkalose die leichte Hypokaliämie ebenfalls erklären kann, muß im Folgenden diskutiert werden.

Es ist zwar erwiesen, daß in Normothermie das Serum-K bei respiratorischer Alkalose abnimmt (126, 129), jedoch läßt sich die auch bei prolongierter (129) und akuter Kühlung (19, 20, 33, 51, 55, 58, 70, 84, 92, 119) auf Temperaturen über 20°C beobachtete leichte Hypokaliämie auf diese Weise

nicht ohne weiteres erklären, da sie sowohl bei Alkalose (58, 129) als auch bei Azidose (33, 70, 84, 95) auftritt. Sieht man von der K-senkenden Wirkung des von den meisten der in diesem Zusammenhang zitierten Autoren verwendeten Nembutals (130) ab, so erscheint die Hypothese von KANTER (70) akzeptabel: da er auch nach Nephrektomie noch eine leichte Senkung des Kaliums bei mäßiger Auskühlung findet, hält er renale K-Elimination nicht für entscheidend; er vermutet vielmehr, daß der intrazelluläre pH-Wert tiefer als der extrazelluläre liegt - und deshalb intrazelluläre H-Ionen gegen extrazelluläres K ausgetauscht werden - auch dann, wenn im Blut Azidose festgestellt wird.

Als Ursache für die Reduktion des Na-Spiegels in den 15 °C-Versuchen (siehe Abbildung 7) ist respiratorische Alkalose nicht auszuschließen. So fanden SPURR und BARLOW (129) während 2- bis 4-stündiger Hypothermie von 25 °C bei Hunden, die hyperventiliert wurden, eine Abnahme des Serum-Natriums, die sie auch in Normothermie durch Hyperventilation erzeugen konnten.

VIII. Ursachen der Hämokonzentration bei 15 °C

Die von uns bei langdauernder Hypothermie von 15 °C festgestellte Hämokonzentration betrifft die Serumosmolarität, welche innerhalb von 11 Stunden um rund 21 % ansteigt, und den Hämatokrit, der in derselben Zeit um 72 % zunimmt (siehe Kapitel C VI).

Der Erhöhung der Serumosmolarität wäre zu erklären mit (1.) hypertoner Dehydrierung und (2.) Vermehrung der Osmole.

zu 1.: Mit der Ausatemungsluft wird reines Wasser verloren. Somit ist, da mit praktisch trockenem, reinem O₂ beatmet wurde, bei dem eingestellten Atemminutenvolumen von etwa 100 ml/min bei einer 250 g schweren Ratte innerhalb von 13,5 Stunden mit einem Verlust von etwa 2,5 ml Wasser zu rechnen (berechnet nach Daten von 54, 121, 135, 138). Würde aber der beobachtete Osmolaritätsanstieg nur durch den Verlust reinen Wassers zustandekommen, so hätte die Ratte bei einem Wassergehalt des Gesamtkörpers von 65,3 % (SKELTON 1927 zit. nach 123) rund 28 g Wasser verlieren müssen, da eine sowohl extra- als auch intrazelluläre Dehydrierung anzunehmen ist. Eine deutliche Gewichtsabnahme, wie sie sich auf Grund dieser Überlegungen hätte feststellen lassen müssen, ließ sich jedoch durch Wägung der Tiere nach Versuchsende nicht ermitteln. Eventuell aufgetretene feinere Gewichts differenzen traten nicht in Erscheinung, da die Meßgenauigkeit durch die Feuchtigkeit des Felles beeinträchtigt wurde.

zu 2.: Vermehrung der gelösten Teile ist denkbar auf Grund der von einigen Autoren im But hypothermer Tiere gefundenen Anhäufung von Stoffwechsel-

produkten wie Milchsäure (18), anorganischem Phosphat (11, 49, 99) und Harnstoff (99). Vielleicht spielt auch die von WILDER et al. (148) als Ursache eines Osmolaritätsanstiegs in Hypothermie vermutete Moleküldissoziation eine Rolle.

Es resultiert hieraus, daß die beobachtete Erhöhung der Serumosmolarität zum Teil auf hypertone Dehydrierung, mehr aber wohl auf Vermehrung der Osmole zurückzuführen sein dürfte.

Eine zeitabhängige Erhöhung des Hämatokrits bei langdauernder Hypothermie ist ein von vielen Autoren auch bei Temperaturen über 20 °C angegebener Befund (31, 32, 45, 118, 129, 133 u. a.), jedoch scheint der Hämatokrit (Hk) bei höheren Temperaturen langsamer anzusteigen: bei Hunden um 23 °C ist der Hk nach 12 Stunden um 24 bis 31 % erhöht (31, 45), während er in den eigenen Versuchen in einem vergleichbaren Zeitraum um 72,1 % zunimmt. POPOVIC (102) stellt bei Ratten, welche wie die eigenen einer prolongierten Hypothermie von 15 °C unterzogen wurden, nach 9,5 Stunden einen Hk von $73 \pm 5 \text{ Vol\%}$ fest, d. h. einen Wert, der demgegenüber in den eigenen Versuchen erst nach 13,5 Stunden gemessen wurde.

Im Folgenden werden nun verschiedene mögliche Ursachen für die bei 15 °C eintretende starke Hk-Steigerung (siehe Abbildung 12) diskutiert.

1. Verlust von körpereigenem Wasser: würde der gefundene Hk-Anstieg nur auf den Verlust von Wasser zurückgehen, so entspräche er - nach einer Berechnung unter Zugrundelegung der Daten von HUANG und BONDURANT (64) - einer Verminderung des Wassers im Blut um etwa 5 ml, wobei jedoch der Wasserverlust des Gesamtorganismus höher liegen würde, da zusätzlich mit intrazellulärer Flüssigkeitsabgabe zu rechnen ist. Es ist anzunehmen, daß es bei den eigenen Versuchstieren tatsächlich zur Abgabe von körpereigenem Wasser gekommen ist, und zwar (a) durch die Nieren und (b) durch die Lungen.

a) Wasserabgabe durch die Nieren bei der Kältdiurese ist in den eigenen Versuchen sicher eingetreten, hat jedoch nach KLUSSMANN et al. (75) nur eine sehr schwache Wirkung auf den Hk. Über die Harnausscheidung während prolongierter Hypothermie bei 15 °C liegen keine sicheren Angaben vor; nach Untersuchungen von HONG (62), der bei 16 °C noch eine meßbare Diurese feststellte, ist jedoch eine, wenn auch sehr geringe Wasserausscheidung - zumindest während einer bestimmten Zeitdauer - vorstellbar, die den Hk etwas beeinflussen könnte.

b) Die Wasserabgabe durch die Lungen beträgt - wie weiter oben beschrieben - in dem untersuchten Zeitraum etwa 2,5 ml und kann somit die während prolongierter Hypothermie eintretende Hk-Erhöhung zum Teil erklären.

2. Periphere Sequestrierung: zwar deuten kapillarmikroskopische Untersuchungen in Hypothermie (21, 82, 83, 122) auf eine Sequestrierung von sowohl Plasma als auch Korpuskeln hin; es läßt sich jedoch nicht völlig ausschließen, daß dabei die quantitative Relation zwischen Plasma und Blutkörpern im verbleibenden strömenden Blut gestört wird. Käme es tatsächlich zum Überwiegen korpuskulärer Elemente im zirkulierenden Blut, so ließe sich ein Teil des Hk-Anstiegs bei prolongierter Hypothermie damit sowie mit einem aus Versuchen von CONNAUGHTON et al. (31) und D'AMATO und HEGNAUER (8) wohl zu ziehenden Schluß deuten, nämlich dem, daß das Ausmaß der peripheren Sequestrierung zeitabhängig zunimmt; denn während D'AMATO und HEGNAUER bei Auskühlung auf 20 °C eine Reduktion des Plasmavolumens um nur 12 % fanden, zeigte sich in den Untersuchungen von CONNAUGHTON et al. nach 20 Stunden bei 23 °C eine Verminderung um 30,4 %.

3. Entspeicherung der Milz: als Ursache für Freisetzung von Erythrozyten aus der Milz kommt in den eigenen Versuchen - nach Untersuchungen von KLUSSMANN et al. (75) - die akute Senkung der Körpertemperatur in Frage.

KLUSSMANN et al. erklärten den bei der akuten Auskühlung von vielen Autoren (7, 8, 13, 17, 27, 41, 113, 118, 127 u. a.) beobachteten Hk-Anstieg mit einer Milzentspeicherung, welche die durch eine gleichzeitige periphere Sequestrierung von Vollblut hervorgerufene Abnahme des zirkulierenden Erythrozytenvolumens kompensiert, so daß schließlich die korpuskulären Elemente im Blut relativ überwiegen.

4. Übertritt von Flüssigkeit aus dem Blut ins Gewebe: generalisierte Extravasation von Plasma, wie sie SARAJAS und NILSSON (120) am mäßig hypothermen Hund beobachteten, führt wohl zum Überwiegen der Korpuskeln im Blut und ist nach SARAJAS (118) die Erklärung für den Hk-Anstieg in Hypothermie. Auch ein Austausch lediglich von Wasser zwischen Plasma und Gewebe, an den SPACH (127) denkt, könnte den Hk erhöhen. Eine Bedeutung der genannten Vorgänge für den selbst festgestellten Hk-Anstieg läßt sich nicht ausschließen, wenn auch unter den von uns untersuchten Organen nur eines, die Leber, eine zeitabhängige Wassereinlagerung bei 15 °C zeigte (siehe Abbildung 5).

5. Erythrozytenanschwellung: die von BEATON (17) bei der akuten Kühlung von Ratten auf 15 °C nachgewiesene Erythrozytenschwellung spielt in den eigenen Versuchen wohl keine Rolle, da die beobachtete Erhöhung der Serumosmolarität (Abbildung 12) den Wassergehalt der Erythrozyten senken dürfte. Gegen die Bedeutung einer Erythrozytenschwellung für den festgestellten Hk-Anstieg, aber im Sinne einer tatsächlichen relativen Vermehrung der korpuskulären Elemente spricht auch der Befund von FISHER et al. (45), daß es bei

prolongierter Hypothermie von 23°C entsprechend der Hk-Erhöhung zur Zunahme des spezifischen Gewichtes des Blutes bei insignifikant verändertem spezifischem Gewicht des Plasmas kommt.

Aus der Betrachtung der angeführten möglichen Ursachen für den bei 15°C beobachteten Hk-Anstieg ergibt sich, daß keiner der genannten Faktoren allein, wahrscheinlich aber ein Zusammenwirken mehrerer Faktoren zur Hk-Steigerung führt, wobei allerdings eine befriedigende Erklärung noch aussteht, zumal es nicht möglich ist, den Anteil des einzelnen Faktors am Zustandekommen des Hk-Anstieges quantitativ abzuschätzen.

IX. Ursachen der Hemmung des aktiven Transportes

Manche der von uns beobachteten Elektrolytverschiebungen wurden auf eine Hemmung des aktiven Kationentransportes zurückgeführt (siehe Kapitel D IV, D V, D VI). Diese dürfte bei den eigenen Versuchen hauptsächlich durch Kälte und Sauerstoffmangel hervorgerufen worden sein, wie unten zu zeigen sein wird.

Daß es sowohl unter Kälteeinwirkung als auch bei Anoxie in Warmblütergeweben zu Na- und Wassereinlagerung sowie zu K-Verlust, also zu Veränderungen kommt, die sich auch im Rahmen der eigenen Experimente ergaben, geht aus zahlreichen in-vitro-Versuchen hervor (Kälte: 1, 30, 39, 61, 79, 98, 109, 110, 112, 136, 147; Anoxie: 1, 30, 42, 73, 74, 90, 109, 125, 136, 147). Dabei ist die Ionenverteilungsstörung wohl stets darauf zurückzuführen, daß die passiven Ionenströme entlang der Konzentrationsgradienten, nämlich Na-influx und K-efflux, intakt bleiben, während die bergauf verlaufenden aktiven Ionentransporte, nämlich K-influx und Na-efflux, gehemmt werden, was für Kälte von HODGKIN und KEYNES (61) am Riesenaxon direkt nachgewiesen wurde und für Anoxie aus den Versuchen einiger Autoren (30, 73, 74, 90, 109, 147) zu folgern ist. Da K-influx und Na-efflux energieverbrauchende Prozesse sind, deren Energiequellen wohl hauptsächlich die "energiereichen Phosphate" darstellen (73, 97), könnte die Hemmung dieser Ionenströme auf einem Mangel an energiereichem Substrat beruhen, was für Anoxie - nach Untersuchungen von THORN et al. (139) - tatsächlich zutreffen scheint, nicht dagegen für Kälte. In Hypothermie ist vielmehr, falls das Gewebe optimal oxygeniert ist, der stationäre ATP-Gehalt gegenüber Normothermie nicht vermindert, was Versuche von GERLACH et al. (47) mit Taubenerythrozyten bei 20°C und Untersuchungen von REULEN (104) zeigen, der den isolierten Hundekopf eine Stunde bei einer Hirntemperatur von 1 bis 4°C perfundiert und trotz hohem ATP-Gehalt eine Hirnschwellung findet; im Zusammenhang mit Hypothermie wird zwar gelegentlich auch, wie von ANDJUS (10) und REULEN et al. (105) für das Rattenhirn, ein verminderter ATP-Gehalt mitgeteilt, doch handelt es sich dabei um Versuche, bei

denen im Gegensatz zu den oben angeführten Experimenten sicher Hypoxie vorhanden war. Aus den Angaben in der Literatur ist also zu folgern, daß die kältebedingte Ionenverteilungsstörung lediglich auf einer durch die Temperatursenkung hervorgerufenen, von HODGKIN und KEYNES (61) sowie BURG und ORLOFF (28) nachgewiesenen Verlangsamung der aktiven Kationenübermittlung beruht, falls nicht auch noch Änderungen der Membraneigenschaften eine Rolle spielen, worüber noch keine ausreichenden Untersuchungen vorliegen.

Welche der von uns festgestellten, wohl mit Hemmung der aktiven Transportvorgänge zu begründenden Elektrolytverschiebungen beruhen auf Kälte, welche auf Sauerstoffmangel?

Kältewirkung auf die aktive Ionenverteilung ist - zumindest im Gehirn - bei den 15 °C-Versuchen kaum von Bedeutung, da es weder in den ersten 5 Stunden noch später, falls die Kreislaufverhältnisse günstig bleiben (siehe Tabelle 10, Versuch I) zu charakteristischen Elektrolytverschiebungen gekommen ist. Dagegen dürften die Ionen- und Wasserverteilungsstörungen bei 5 und 10 °C zum Teil auf Kältehemmung des aktiven Transportes beruhen, wie aus Befunden von MESSMER et al. (87) und REULEN (104) zu folgern ist; da diese Autoren durch ununterbrochene Perfusion des Gesamtorganismus (87) bzw. des isolierten Kopfes (104) bei 10 °C und tieferen Temperaturen Hypoxie weitgehend ausschließen konnten, ist die von ihnen beobachtete Hirnschwellung allein der Kälte zuzuschreiben, vorausgesetzt, daß die Mikrozirkulation intakt war.

Eine durch Sauerstoffmangel hervorgerufene Beeinträchtigung des aktiven Transportes in den eigenen Versuchen ist allgemein aus den folgenden Gründen vorstellbar:

- 1.) Auch wenn es vielleicht primär infolge Kälte zur Zellschwellung gekommen ist, so kann zusätzlich Hypoxie wirksam werden, da für den Bereich des Oedems infolge der erhöhten Druckkräfte des Gewebes auf den intravasalen Raum eine Durchblutungsminderung anzunehmen ist.
- 2.) Die Auswirkung einer nach v. WERZ (145) in Hypothermie auftretenden "Sauerstoffschere" (Mißverhältnis zwischen Angebot und Nachfrage, da der O_2 -Verbrauch des Körpers bei Kühlung nicht so stark absinkt wie der - infolge der durch Temperatursenkung hervorgerufenen Linksverschiebung der O_2 -Dissoziationskurve- reduzierte O_2 -Druck im Blut) ist nicht auszuschließen, obwohl andere Autoren (2, 44) in Hypothermie keine deutliche Beeinträchtigung der Utilisierbarkeit des Blutsauerstoffes finden, selbst nicht bei Temperaturen um 10 °C (2).
- 3.) Die von einigen Autoren (21, 82, 83, 122) kapillarmikroskopisch beobachtete periphere Stase in Hypothermie könnte zu lokaler Gewebshypoxie führen.

Werden nun die gefundenen, für die Hemmung des aktiven Transportes charakteristischen Ionenverteilungsstörungen im einzelnen betrachtet, so wird deutlich, daß sie bei den 15°C -Versuchen hauptsächlich auf Hypoxie zurückzuführen sein dürften. Während sich am Gehirn, in dem nach BYON und ADOLPH (29) in den ersten Stunden bei 15°C ein hoher O_2 -Partialdruck herrscht, zunächst noch keine Zeichen für eine Störung der aktiven Ionenübermittlung ergaben, fing die Leber schon frühzeitig an, Na einzulagern und K abzugeben, was wohl damit zu erklären ist, daß ihr auch in Hypothermie noch relativ hoher O_2 -Bedarf (46) nicht gedeckt wurde, da wohl - übereinstimmend mit BRAUER et al. (24) - die Leberdurchblutung mit sinkender Temperatur stärker als das Herzminutenvolumen abgenommen hatte; auf hypoxische Leberschädigung deuten auch histologische Untersuchungen bei über 20°C hin (31, 40, 76, 120). Die wichtigsten der von uns festgestellten Hinweise auf eine Störung des aktiven Transportes bei 15°C ergaben sich jedoch für die Zeit der 13- und mehrstündigen Kühlung und fallen somit zeitlich mit dem präfinalen Absinken der Herzfrequenz (siehe Abbildung 2) zusammen, woraus ihre Beziehung zur Sauerstoffversorgung erhellt.

Auch bei den 5 und 10°C -Versuchen dürfte - neben der Kälte (siehe oben) - Hypoxie als Ursache für die festgestellte Störung des aktiven Transportes in Frage kommen. Was die Veränderungen im Gehirn betrifft, geht dies schon daraus hervor, daß sich bei 10°C die Wassereinlagerung in enge Beziehung zur Zeitdauer inadäquater Durchblutung setzen läßt (siehe Abbildung 11). Die Vorstellung einer Hypoxie im Gehirn bei 10°C ist auf Grund der Untersuchungen von BLOOR et al. (22) möglich, die bei Kühlung auf 10°C eine Abnahme des prozentualen Anteils der Gehirndurchblutung am Herzminutenvolumen fanden, das in den eigenen Versuchen ohnehin schon durch die Reduktion der Herzfrequenz (siehe Abbildung 3) stark vermindert wird. Daß Gehirn, Herz und Leber, wie wohl auch die anderen untersuchten Organe, bei prolongierter Hypothermie von 5°C , während der das Herz stillstand (siehe Kapitel C I), hypoxisch geschädigt wurden, geht aus Versuchen von MESSMER et al. (87) hervor; die Autoren fanden an Hunden unter 10°C , daß es bei der Anwendung niedriger Perfusionsvolumina in Gehirn, Herz und Leber zu stärkeren Ionen- und Wasserverschiebungen als bei Durchströmung mit hohen Volumina kommt.

X. Ursachen des klinischen Todes in Hypothermie

Einige Ergebnisse der eigenen Versuche können wohl zur Klärung des klinischen Todes in Hypothermie beitragen, welcher nach der Definition der klinischen Überlebenszeit (siehe Kapitel C I) durch den Herzstillstand gekennzeichnet ist.

Daß der bei den 10°C -Versuchen nach 82 Minuten prolongierter Hypothermie sowie der bei 5°C -Versuchen entweder während der Auskühlung bei $6,35^{\circ}\text{C}$ oder nach 18,4 Minuten prolongierter Hypothermie eintretende Herzstillstand

(siehe Kapitel C I) wohl mit einer Senkung des Membranruhepotentials in Zusammenhang steht, wurde weiter oben bereits erwähnt (siehe Kapitel D V).

Auch der bei 15 °C nach 14,3 Stunden erfolgende Herzstillstand (siehe Kapitel C I) könnte teilweise durch Membrandepolarisation verursacht sein (siehe Kapitel D V). Jedoch wird bei 15 °C die Herztätigkeit wohl außerdem ungünstig beeinflusst durch die eintretende Erhöhung der Blutviskosität.

Abgesehen davon, daß die Blutviskosität bereits infolge der Temperatursenkung auf 15 °C gegenüber der in Normothermie etwa verdoppelt ist (27, 96), nimmt sie wohl mit dem bei 15 °C beobachteten Hämatokritanstieg (siehe Abbildung 12) zeitabhängig weiter zu; dies ist aus Untersuchungen von WHITTAKER und WINTON (146) zu schließen, welche eine Verdoppelung der Blutviskosität bei 37 °C fanden, wenn der Hämatokrit von 45 auf 75 Vol%, also in der bei den eigenen Versuchen beobachteten Größenordnung, erhöht wurde.

Die Viskositätszunahme dürfte erstens nach dem HAGEN-POISEUILLE'schen Gesetz zur Verminderung der coronaren Durchblutung und damit vielleicht zur Hypoxie des Herzmuskels führen.

Die Literatur weist tatsächlich auf die Entstehung von Hypoxie im schlagenden Herzen bei langdauernder Oberflächenkühlung hin; während zwar JOHANSSON und HALL (68) noch nach 48stündiger prolongierter Hypothermie bei 28 °C mikroskopisch keine signifikanten Veränderungen am Herzmuskel von Kaninchen entdecken konnten, finden einige andere Autoren (31, 69, 120) nach mehrstündiger Hypothermie bei etwa 23 °C - vor allem im linken Ventrikel auftretende - fokale degenerative Prozesse an Muskelfasern, als deren Ursache kleine Infarkte angesehen werden (120). Ebenfalls für Hypoxie spricht die Beobachtung von FISHER et al. (43), daß nach 9stündiger Kühlung von Hunden bei 23 °C feine sudanophile Tröpfchen in Muskelfasern auftreten. Auch Stoffwechseluntersuchungen, wie die bei 25 °C von RUSS und LEE (116) durchgeführten, deuten auf eine nach mehrstündiger Kühlung entstehende relative Hypoxie im Myokard hin.

Die Viskositätssteigerung dürfte zweitens, da die Viskosität multiplikativ in den peripheren Widerstand eingeht, zur Erschwerung der Volumenarbeit des Herzens führen. Da sowohl der durchblutungsverschlechternde als auch der die Herzarbeit erschwerende Effekt der Viskositätssteigerung - infolge des zeitabhängigen Hämatokritanstiegs - sich zeitabhängig verstärken, ist denkbar, daß es dadurch schließlich zur Herzdekompensation und zum Herztod kommt.

Die Tatsache, daß sich die klinische Überlebenszeit bei 15 °C-Ratten durch Infusion von niedermolekularem Dextran (Rheomacrodex) signifikant verlängern ließ (siehe Kapitel C VI), läßt sich auf Grund der oben angeführten Folgerungen

wohl zum Teil damit deuten, daß infolge des gegenüber Versuchen ohne Infusion langsameren Verlaufs des Hämatokritanstiegs - den vor allem Versuch I (siehe Tabelle 10) deutlich zeigt - auch die Viskositätserhöhung ihre Wirkung langsamer entfaltet. Doch könnten außerdem das in den Versuchen verwendete Heparin und niedermolekulare Dextran, da diese Substanzen nach LÖFSTRÖM (82) der in Hypothermie auftretenden peripheren Korpuskelaggregation und Stase entgegenwirken, sowohl im Herzen als auch in anderen Organen zur Verbesserung der Mikrozirkulation und so zur Verlängerung der klinischen Überlebenszeit beitragen haben.

XI. Ursachen für die Begrenztheit der biologischen Überlebenszeit in Hypothermie

Als biologische Überlebenszeit bei prolongierter Hypothermie mit einer konstanten Temperatur wird im Rattenexperiment die Zeitdauer angesehen, die von 50 % der Versuchstiere nach Wiedererwärmung lange Zeit überlebt wird. Hierfür ergeben sich aus der Literatur folgende Daten: bei 15 °C 5,5 Stunden (101); bei 9 - 10 °C 1,1 Stunden, falls bei der Kühlung nicht beatmet wird, bzw. 2 Stunden bei Anwendung künstlicher Respiration (2. 3); zwischen 8 und 0 °C 1,1 - 1,5 Stunden (2. 3. 9, 65). Es ist zu beachten, daß die für 10 °C und tiefere Temperaturen angegebenen Zeiten meist ab dem Zeitpunkt des Unterschreitens von 15 °C gerechnet sind, daß also die tatsächlichen biologischen Überlebenszeiten bei konstanter Temperatur kürzer sind.

Für prolongierte Hypothermie von 5 und 10 °C ist es nun mit Hilfe eigener Beobachtungen möglich, die Begrenztheit des biologischen Überlebens näher zu erläutern, wobei zunächst das Augenmerk auf das Zentralnervensystem zu richten ist, dessen besondere Bedeutung für das Überleben aus den Angaben einiger Autoren hervorgeht, welche einen letalen Ausgang nach tiefer Hypothermie zusammen mit schwerer cerebraler Schädigung beobachteten (38, 86, 87, 94 u. a.). Die eigenen Versuche zeigen, daß es bei 5 und 10 °C tatsächlich im Gehirn zu Veränderungen kommt, deren Ausmaß mit dem Überleben nicht vereinbar ist: es bildet sich in Abhängigkeit von der Zeit ein Hirnoedem aus (siehe Abbildung 13), das nach etwa 2-stündiger prolongierter Kühlung als tödlich anzusehen ist, da die Wassereinlagerung dann 1,2 % überschritten hat (14, 103, 105); es fällt dabei auf, daß - als Parallele zu der bei 5 und 10 °C vergleichbaren Dauer der biologischen Überlebenszeit (siehe oben) - der Wassergehalt des Gehirns nach 1-stündiger Kühlung bei 5 °C sich von dem nach 1-stündiger Kühlung bei 10 °C nicht deutlich unterscheidet, wobei dasselbe auch für 2-stündige Hypothermie gilt (siehe Abbildung 13). Der Zeitpunkt, nach dem eine mit Langzeitüberleben verbundene Wiedererwärmung nicht mehr möglich ist, läßt sich allerdings aus den eigenen Ergebnissen nicht ersehen, da es während der Erwärmung zu einer zusätzlichen Hydrierung des Gehirns kommt (87, 105), wodurch die Überlebenschancen weiter verschlechtert werden. - Auch der Serum-K-Spiegel steht

nach NIAZI und LEWIS (92) in Beziehung zum Überleben; angeblich überlebten Hunde nicht, wenn ihr Serum-K bei Kühlung auf 10°C 7 mÄqu/L überstieg. Die eigenen Ergebnisse lassen ebenfalls an einen Einfluß des Serum-Kaliums auf das Überleben denken: ein hoher K-Spiegel, wie er sich bei 5 und 10°C ergab (siehe Abbildung 9 und 10) ist einerseits - als Folge intrazellulären K-Verlustes - Zeichen einer massiven Zellschädigung, die vielleicht nur mehr schwer reversibel ist, und führt andererseits zur Depolarisation des Membranruhepotentials, wodurch der Ablauf der Erregungsvorgänge am wiedererwärmten Herzen gestört werden könnte.

Die Kürze der nach POPOVIC (101) - ungeachtet der angewendeten Methodik der Auskühlung und Sauerstoffzufuhr - $5,5$ Stunden betragenden biologischen Überlebenszeit bei 15°C läßt sich mit eigenen Ergebnissen nicht erklären, da es bis zum Ende der $5.$ Stunde nicht zu bedeutungsvollen Veränderungen von Elektrolyt- und Wassergehalt in Geweben und Serum gekommen ist (siehe Abbildung 4 bis 7). Auch von einer Hämokonzentration, die eventuell einen Wiedererwärmungskollaps begünstigen könnte, ist nach 5 -ständiger Kühlung noch nichts festzustellen.

E. ZUSAMMENFASSUNG

1. Zur Untersuchung des Zusammenhangs zwischen den in den Organen des hypothermen Warmblüters eintretenden Elektrolytveränderungen und der Überlebenszeit in Hypothermie wurden an 99 Ratten bei 5 °C, 10 °C und 15 °C Körpertemperatur die zeitabhängigen Veränderungen von Na-, K- und Wassergehalt in den Organen Gehirn, Herz, Lungen, Leber, Nieren und M. quadriceps femoris sowie im Serum bestimmt.
2. Bei 5 und 10 °C Körpertemperatur ergaben sich während der gesamten Kühl-dauer wie vermutet deutliche Hinweise auf eine Hemmung des aktiven Kationen-transportes, die sowohl auf die Temperatursenkung als auch auf eine kreis-laufbedingte Hypoxie zurückgeführt wird. Diese Störung der Ionenverteilung führt im Gehirn zu einem Oedem. Aus den Befunden wird geschlossen, daß sich die Begrenztheit der klinischen Überlebenszeit (Zeit bis zum Herzstill-stand in Hypothermie) bei diesen Temperaturen mit den zu einer kritischen Membrandepolarisation führenden Elektrolytverschiebungen am Herzen er-klären läßt. Die Begrenztheit der biologischen Überlebenszeit (Zeit tiefer Hypothermie, die nach Aufwärmung überlebt wird) muß auf die zeitabhängige Ausbildung eines letalen Hirnoedems zurückgeführt werden.
3. Bei längdauernder Hypothermie von 15 °C Körpertemperatur zeigte sich erst ab der 13. Stunde eine vorwiegend hypoxiebedingte Hemmung der aktiven Ka-tionenverteilung. Als wesentliches Ergebnis fand sich bei dieser Körpertempe-ratur eine zeitabhängige Erhöhung der Serumosmolarität sowie des Hämatokrits. Die Zunahme der Serumosmolarität erklärt die in verschiedenen Organen beob-achtete Senkung des Wassergehaltes. Der Hämatokritanstieg, welcher zur Er-höhung der Blutviskosität und damit zur Erschwerung der Volumenarbeit des Herzens und zur Verschlechterung der Mikrozirkulation führt, ist entscheidend für die Begrenztheit des klinischen Überlebens bei 15 °C. Dies konnte durch gezielte Versuche gezeigt werden, in denen durch i. a. Infusion von Rheoma-crodex die Hämokonzentration verzögert und damit die klinische Überlebens-zeit signifikant verlängert werden konnte.

E. LITERATURNACHWEIS

- 1) ADOLPH E.F.
RICHMOND J. Water exchanges of isolated mammalian tissues at low body temperatures.
Amer. J. Physiol. 187: 437 (1956)
- 2) ADOLPH E.F.
KLEM S.
MORROW L.B. Reversible cessation of blood circulation in deep hypothermia.
J. Appl. Physiol. 13: 397 (1958)
- 3) ADOLPH E.F.
GOLDSTEIN J. Survival of rats and mice without oxygen in deep hypothermia.
J. Appl. Physiol. 14: 599 (1959)
- 4) ADRIAN R.H. The effect of internal and external K concentration on the membrane potential of frog muscle.
J. Physiol. (London) 133: 631 (1956)
- 5) AIGNER P. Elektolytveränderungen in tiefer Hypothermie. Die Wirkung akuter Auskühlung bis 0 °C und Wiedererwärmung.
Inaug. Diss. München. in Vorbereit.
- 6) ALBERS C.
BRENDEN W.
HARDEWIG A.
USINGER W. Der intrapulmonale Gasaustausch in tiefer Hypothermie.
Pflüger Arch. Ges. Physiol. 266: 394 (1958)
- 7) D'AMATO H.E. Thiocyanate space and the distribution of water in the musculature of the hypothermic dog.
Amer. J. Physiol. 178:143 (1954)
- 8) D'AMATO H.E.
HEGNAUER A.H. Blood volume in the hypothermic dog.
Amer. J. Physiol. 173: 100 (1953)
- 9) ANDJUS R.K. Suspended animation in cooled, supercooled and frozen rats.
J. Physiol. (London) 128: 547 (1955)
- 10) ANDJUS R.K. Les limites de résistance de l'organisme animal aux basses températures; des banques de tissus à la bioastronautique.
In: Aspects théoriques et industriels de la lyophilisation; p. 451; L. Rey Ed. (Hermann, Paris) (1964)

- 11) ANDJUS R.K. Reanimation of adult rats from body temperatures
SMITH A. between 0 and + 2⁰ C.
J. Physiol. (London) 128:446 (1955)
- 12) ANDJUS R.K. Some effects of severe hypothermia on learning and
KNÖPFELMACHER F. retention.
RUSSEL R.W. Quart. J. Exp. Psychol. 8: 15 (1956)
SMITH A.U.
- 13) AXELROD D.R. Electrolytes and acid-base balance in hypothermia.
BASS D.E. Amer. J. Physiol. 186: 31 (1956)
- 14) BAETHMANN A. Die Störung des Kationentransportes beim Hirnoedem.
Inaug. Diss. München, in Vorbereitung.
- 15) BALLINGER W.F. Acidosis in hypothermia.
VOLLENWEIDER H. Ann. Surg. 154: 517 (1961)
TEMPLETON J.Y.
PIERUCCI L.
- 16) BARBOUR H.G. Water shifts in deep hypothermia.
McKAY E.A. Amer. J. Physiol. 140: 9 (1943)
GRIFFITH W.P.
- 17) BEATON J.R. Haematologic and serum protein alterations in the
hypothermic rat.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med.
107: 426 (1961)
- 18) BEATON J.R. Phosphorus and lactic acid metabolism in the
ORME T. hypothermic rat.
Canad. J. Biochem. 39: 1267 (1961)
- 19) BEAVERS W.R. Relationship of potassium and calcium to hypothermic
COVINO B.G. ventricular fibrillation.
J. Appl. Physiol. 14: 60 (1959)
- 20) BEAVERS W.R. Hypothermia: alterations in cardiac and skeletal
ROGERS J.T. jr. muscle electrolytes.
Amer. J. Physiol. 196: 706 (1959)
- 21) BIGELOW W.G. Hypothermia. Its possible role in cardiac surgery; an
LINDSAY W.K. investigation of factors governing survival in dogs at
GREENWOOD W.F. low body temperatures.
Ann. Surg. 132: 849 (1950)

- 22) BLOOR B.M. Oxygen tension of the brain and its modification with
NEVILLE W.E. hypothermia.
HELLINGER F.R. Arch. Psychiat. Nervenkr. 204: 310 (1963)
CLOWES G. H. A. jr.
- 23) BLUMER W.F.C. Various degrees of hypothermia in mice.
COLE J. J. Appl. Physiol. 14: 987 (1959)
- 24) BRAUER R.W. The liver in hypothermia.
HOLLOWAY R.J. Ann. N. Y. Acad. Sci. 80: 395 (1959)
KREBS J.S.
- 25) BREWSTER W.R. Metabolic effects of anesthesia. VI. Mechanism
BUNKER J.P. of metabolic acidosis and hyperglycemia during
BEECHER H.K. ether anesthesia in the dog.
Amer. J. Physiol. 171: 37 (1952)
- 26) BRUNNER H. Elektrolytgehalt von Plasma und Erythrozyten bei
KUSCHINSKY G. nephrektomierten Ratten.
PETERS G. Klin. Wschr. 37: 926 (1959)
- 27) BULLARD R.W. Cardiac output of the hypothermic rat.
Amer. J. Physiol. 196: 415 (1959)
- 28) BURG M.B. Active cation transport by kidney tubules at 0 °C.
ORLOFF J. Amer. J. Physiol. 207: 983 (1964)
- 29) BYON Y.K. Oxygen in tissues during deep hypothermia.
ADOLPH E.F. J. Appl. Physiol. 16: 827 (1961)
- 30) CALKINS E. Potassium exchange in the isolated rat diaphragm;
TAYLOR I.M. effect of anoxia and cold.
HASTINGS A.B. Amer. J. Physiol. 177: 211 (1954)
- 31) CONNAUGHTON P.J. Prolonged hypothermia below 25 °C for periods
HOLT G. over 20 hours: influence of therapy and technique
LEWIS F.J. on survival.
Surgery 50: 372 (1961)
- 32) CONNAUGHTON P.J. Hypothermia below 25 °C for one day in the rat.
LEWIS F.J. J. Appl. Physiol. 17: 107 (1962)
- 33) COVINO B.G. Effect of cold on the isolated and intact rabbit heart.
BEAVERS W.R. J. Appl. Physiol. 13: 422 (1958)
- 34) DESMEDT J.E. Electrical activity and intracellular sodium concen-
tration in frog muscle.
J. Physiol. (London) 121: 191 (1953)

- 35) DHRUVA A.J. Mechanism of temperature fall during hypothermia
 JAVERI P.M. by surface cooling.
 PARULKAR G.B. Anesth. Analg. (Cleveland)
 SEN P.K. 42: 306 (1963)
- 36) DOBBING J. The blood-brain barrier.
 Physiol. Rev. 41: 130 (1961)
- 37) DRINKER C.K. The effects of the supine position upon the ventila-
 HARDENBERGH E. tion of lungs of dogs.
 Surgery 24: 113 (1948)
- 38) EGERTON N. Neurologic changes following profound hypothermia.
 EGERTON W. S. Ann. Surg. 157: 366 (1963)
 KAY J.H.
- 39) FAHRAEUS R. The movement of water in surviving tissue at different
 temperatures. A contribution to the pathogenesis of
 shock.
 Acta Soc. Med. Upsal. 61 : 107 (1956)
- 40) FALKMER S. Morphologic and functional changes under hypothermia.
 KJELLGREN K. An experimental study on rabbits with special
 reference to the liver.
 Acta Soc. Med. Upsal. 60: 199 (1955)
- 41) FARRAND R.L. Body fluid shifts in the dog during hypothermia.
 HORVATH S.M. Amer. J. Physiol. 197: 499 (1959)
- 42) FENN W.O. The loss of potassium from frog nerves in anoxia and
 GERSCHMAN R. other conditions.
 J. Gen. Physiol. 33: 195 (1949)
- 43) FISHER E.R. Pathologic and histochemical observations in experi-
 FEDOR E.J. mental hypothermia.
 FISHER B. Arch. Surg. (Chicago) 75: 817 (1957)
- 44) FISHER B. Effect of hypothermia of 2 to 24 hours on oxygen
 RUSS C. consumption and cardiac output in the dog.
 FEDOR E.J. Amer. J. Physiol. 188: 473 (1957)
- 45) FISHER B. Rewarming following hypothermia of 2 to 12 hours.
 FEDOR E.J. II. Some metabolic effects.
 LEE S.H. Ann. Surg. 148: 32 (1958)

- 46) FUHRMAN F.A. O_2 consumption of mammalian tissues at reduced temperatures. In: The physiology of induced hypothermia. R.D. Dripps Ed.
Nat. Acad. Sci. - Nat. Research Council Washington D.C.; Publ. 451, p. 50 (1956)
- 47) GERLACH E. Konzentration und Turnover der Adenosin- und
FLECKENSTEIN A. Guanosinphosphate sowie anderer säurelöslicher
FREUNDT K.J. Phosphorverbindungen in Taubenerythrozyten. Studien
mit ^{32}P -markiertem Orthophosphat.
Pflüger Arch. Ges. Physiol. 263: 682 (1957)
- 48) GIAJA J. Léthargie obtenue chez le rat par la dépression
barométrique.
C.R. Acad. Sci. (Paris) 210: 80 (1940)
- 49) GIAJA J. Hypothermie, hibernation et poikilothermie
expérimentale.
Biol. Méd. (Paris) 42: 545 (1953)
- 50) GIAJA J. Sur l'emploi de l'anesthésie hypoxique en physiologie
ANDJUS R. opératoire.
C.R. Acad. Sci. (Paris) 229: 1170 (1949)
- 51) GOLLAN F. Electrolyte tranfer during hypothermia and anoxia in
RUDOLPH G.G. dogs.
OLSEN N.S. Amer. J. Physiol. 189: 277 (1957)
- 52) GORDON A.S. Cerebral blood flow and temperature during deep
hypothermia for cardiovascular surgery.
J. Cardio. Surg. 3: 299 (1962)
- 53) GÜNTHER T. Studien über den Wasser- und Salzhaushalt
DULCE H.J. (I. Retention von Na^+ und Cl^- bei der durstenden
SCHÜTTE E. Ratte), Clin. Chim. Acta 3: 368 (1958)
- 54) GUYTON A.C. Measurement of the respiratory volumes of laboratory
animals.
Amer. J. Physiol. 150: 70 (1947)
- 55) HANQUET M. Etude de certaines modifications électrolytiques
associées à l'hypothermie.
Acta Anaesth. Belg. 14: 64 (1963)
- 56) VAN HARREVELD A. Brain electrolytes and cortical impedance.
HOOPER N.K. Amer. J. Physiol. 201: 139 (1961)
CUSICK J.T.

- 57) HENATSCH H. D. Allgemeine Elektrophysiologie der erregbaren Strukturen.
In: Landois-Rosemann, Lehrbuch der Physiologie des Menschen, p. 547 (1962) (Urban & Schwarzenberg, München/Berlin)
- 58) HENNEMAN D. H. Immediate metabolic response to hypothermia in man.
BUNKER J. P.
BREWSTER W. R. jr. J. Appl. Physiol. 12: 164 (1958)
- 59) HIDDING H. Der Nettoflux von K-Ionen durch die Erythrozytenmembran bei Azidose.
Inaug. Diss. München (1964)
- 60) HIRSCH H. Über die Erholung des Gehirns nach kompletter Ischämie bei Hypothermie.
EULER K. H.
SCHNEIDER M. Pflüger Arch. Ges. Physiol. 265: 314 (1957)
- 61) HODGKIN A. L. Active transport of cations in giant axons from sepia and loligo.
KEYNES R. D. J. Physiol. (London) 128: 28 (1955)
- 62) HONG S. K. Renal function during hypothermia and hibernation.
Amer. J. Physiol. 188: 137 (1957)
- 63) HORSTMANN E. Die Feinstruktur des molekularen Rindengraues und ihre physiologische Bedeutung.
MEVES H. Z. Zellforsch. 49: 569 (1959)
- 64) HUANG K. Simultaneous estimation of plasma volume, red cell volume and thiocyanate space in unanesthetized normal and splenectomized rats.
BONDURANT J. H. Amer. J. Physiol. 185: 441 (1956)
- 65) HUNTER J. Reanimation of rats after cardiac and respiratory arrest due to low body temperature.
Canad. J. Biochem. 35: 605 (1957)
- 66) HUXLEY A. F. Effect of potassium and sodium on resting and action potentials of single myelinated nerve fibres.
STÄMPFLI R. J. Physiol. (London) 112: 496 (1951)
- 67) JENSEN J. M. Brain tolerance to differential hypothermia and circulatory occlusion.
PARKINS W. M. Fed. Proc. 13: 75 (1954)

- 68) JOHANNSSON B. Electrocardiographical and microscopical heart studies
HALL P. in hypothermic rats, mice, rabbits, guinea-pigs, dogs
 and hedgehogs.
 Cardiologia (Basel) 35: 171 (1959)
- 69) JONES J. H. Tissue change following prolonged hypothermia in
 the rat.
 Brit. J. Exp. Path. 43: 257 (1962)
- 70) KANTER G. S. Regulation of extracellular potassium in hypothermia.
 Amer. J. Physiol. 205: 1285 (1963)
- 71) KAYSER C. La "caractéristique de température" ou "incrément
HIEBEL G. thermique critique" de la fréquence cardiaque et de
 la vitesse de conduction intracardiaque au cours de
 l'hypothermie expérimentale profonde du rat blanc
 curarisé.
 C. R. Soc. Biol. (Paris) 147: 1626 (1953)
- 72) KENYON J. R. Experimental deep hypothermia.
LUDBROOK J. *Lancet* II: 41 (1959)
DOWNS A. R.
TAIT I. B.
BROOKS D. K.
PRYCKOWSKI J.
- 73) KEYNES R. D. The mechanism of active transport of ions in nerve
 and muscle fibres.
 In: *Biochemie des aktiven Transports*; p. 145 (1961)
 (Springer-Verl. Berlin/Göttingen/Heidelberg)
- 74) KEYNES R. D. Electrolytes and nerve function.
LEWIS P. R. In: *Neurochemistry. The chemical dynamics of*
 brain and nerve.
 K. A. C. Elliott, I. H. Page, J. H. Quastel Ed; p. 440
 (1955) (Charles C. Thomas Publisher, Springfield
 Ill. USA)
- 75) KLUSSMANN F. W. Über das Verhalten der Körperflüssigkeiten während
LÜTCKE A. künstlicher Hypothermie.
KOENIG W. *Pflüger Arch. Ges. Physiol.* 268: 515 (1959)
- 76) KNOCKER P. Effects of experimental hypothermia on vital organs.
 Lancet II: 837 (1955)

- 77) KÜHNS K. Zur Bestimmung der intra- und extrazellulären Kalium- und Natriumkonzentrationen in Herz- und Skelettmuskulatur.
Hoppe-Seyler Z. Physiol. Chem. 298: 278 (1954)
- 78) LANGDON L. Changes in serum and urinary potassium levels during
KINGSLEY D. P. E. profound hypothermia in man.
J. Clin. Path. 17: 257 (1964)
- 79) LEAF A. On the mechanism of fluid exchange of tissues in vitro.
Biochem. J. 62: 241 (1956)
- 80) LEDINGHAM J. M. The distribution of water, sodium and potassium in heart and skeletal muscle in experimental renal hypertension in rats.
Clin. Sci. 12: 337 (1953)
- 81) LESAGE M. A. Experimental studies on profound hypothermia induced
SEALY W. C. and reverted with a pump oxygenator.
YOUNG W. G. jr. Arctic Aeromedical Laboratory - Technical
LEE J. M. Documentary Report
AAL-TDR-62-30 (1963)
- 82) LÖFSTRÖM B. Induced hypothermia and intravascular aggregation.
Acta Anaesth. Scand. Suppl. III (1959)
- 83) LYNCH H. F. Blood flow in small blood vessels during deep hypothermia.
ADOLPH E. F. J. Appl. Physiol. 11: 192 (1957)
- 84) MAVOR G. E. Potassium and the hypothermic heart.
HARDER R. A. Amer. J. Physiol. 185: 515 (1956)
McEVOCY R. K.
McCOORD A. B.
MAHONEY E. B.
- 85) McLENNAN H. The diffusion of K, inulin and thiocyanate in the extracellular spaces of mammalian muscle.
Biochem. Biophys. Acta 21: 472 (1956)
- 86) MESSMER K. III. Die Überlebenszeit von Hunden in tiefer Hypothermie bei extrakorporalem Kreislauf.
BRENDL W. Pflüger Arch. Ges. Physiol. 281: 60 (1964)
REULEN H. J.
NORDMANN K.

- 87) MESSMER K. Elektrolytveränderungen in tiefer Hypothermie.
BRENDEN W. III. Beziehungen zur biologischen Überlebenszeit
REULEN H.J. bei künstlichem Kreislauf.
NORDMANN K. Pflüger Arch. Ges. Physiol. 288: 240 (1966)
- 88) MILLER D.R. Effect of profound hypothermia with circulatory
HALLABA M.A.S. arrest in dogs. Special reference to changes in
STEEGMANN A.T. cerebrovascular permeability.
Ann. Surg. 161: 272 (1965)
- 89) MORRISON A.B. The distribution of intravenously injected inulin in
the fluids of the nervous system of the dog and rat.
J. Clin. Invest. 38: 1769 (1959)
- 90) MUDGE G.H. Electrolyte and water metabolism of rabbit kidney
slices; effect of metabolic inhibitors.
Amer. J. Physiol. 167: 206 (1951)
- 91) MURALT A. von Neue Ergebnisse der Nervenphysiologie.
(Springer-Verlag, Berlin/Göttingen/Heidelberg)
(1958)
- 92) NIAZI S.A. Profound hypothermia in the dog.
LEWIS F.J. Surg. Gynec. Obstet. 102: 98 (1956)
- 93) NORDMANN K. Methodische Probleme und biologische Befunde bei
Hypothermie bis nahezu 0 °C und Wiederaufwärmung.
Inaug. Diss. München 1966
- 94) ORCHARD D.P. Effects of local cooling or heating in deeply hypo-
ADOLPH E.F. thermic rats.
J. Appl. Physiol. 15: 435 (1960)
- 95) OSBORN J.J. Experimental hypothermia:
respiratory and blood pH changes in relation to
cardiac function.
Amer. J. Physiol. 175: 389 (1953)
- 96) OVERBECK W. Extracorporeal circulation combined with deep
hypothermia.
Surgery 49: 763 (1961)
- 97) PASSOW H. Zusammenwirken von Membranstruktur und Zell-
stoffwechsel bei der Regulierung der Ionenpermeabi-
lität roter Blutkörperchen.
In: Biochemie des aktiven Transportes. p. 54 (1961)
(Springer-Verl. Berlin/Göttingen/Heidelberg)

- 98) PONDER E. Accumulation of potassium by human red cells.
J. Gen. Physiol. 33: 745 (1950)
- 99) POPOVIC V. Prolonged lethargic hypothermia in rat and ground-squirrel.
Fed. Proc. 17: 125 (1958)
- 100) POPOVIC V. Lethargic hypothermia in hibernators and non-
hibernators.
Ann. N.Y. Acad. Sci. 80: 320 (1959)
- 101) POPOVIC V. Survival time of hypothermic white rats (15 °C) and
ground-squirrels (10 °C).
Amer. J. Physiol. 199: 463 (1960)
- 102) POPOVIC V. Physiological characteristics of rats and ground-
squirrels during prolonged lethargic hypothermia.
Amer. J. Physiol. 199: 467 (1960)
- 103) REULEN H. J. Wasser- und Elektrolytveränderungen nach experimen-
teller commotio bei der Ratte.
Inaug. Diss. München (1963)
- 104) REULEN H. J. Unveröffentlichte Versuche.
- 105) REULEN H. J. Elektrolytveränderungen in tiefer Hypothermie. Die
AIGNER P. Wirkung akuter Auskühlung bis 0 °C und Wiederer-
BRENDL W. wärmung.
MESSMER K. Pflüger Arch. Ges. Physiol. 288: 197 (1966)
- 106) REULEN H. J. Vor- und Nachteile der osmotischen Therapie des
BAETHMANN A. Hirnoedems.
Zbl. Neurochir. im Druck
- 107) REULEN H. J. Pathophysiologie und Therapie des posttraumatischen
BRENDL W. Hirnoedems.
Melsunger medizinisch-pharmazeutische Mittei-
lungen 105: 67 (1965)
- 108) RIECKER G. Kationenverteilung an Erythrozyten bei Azidose.
Klin. Wschr. 41: 184 (1963)
- 109) RIXON R. H. The water and electrolyte metabolism of rat diaphragm
STEVENSON J. A. F. in vitro.
Canad. J. Biochem. 34: 1069 (1956)
- 110) ROBERTIS E. de Morphological aspects of water and ion shifts in the CNS.
In: Selective vulnerability of the brain in hypoxaemia;

J. P. Schadé and W. H. McMenemey Ed; p. 137
(1963) (Blackwell scientific publications, Oxford)

- 111) ROBINSON J. R. Metabolism of intracellular water.
Physiol. Rev. 40: 112 (1960)
- 112) ROBINSON J. R. Oxygen consumption and electrolyte composition
of kidney slices between 20 and 0 °C.
J. Physiol. (London) 177: 112 (1965)
- 113) RODBARD S. Significance of changes in plasma and extracellular
SAIKI H. volumes in induced hyperthermia and hypothermia.
MAIN A. Amer. J. Physiol. 167: 485 (1951)
YOUNG C.
- 114) ROSOMOFF H. L. Effect of hypothermia and hypertonic urea on
distribution of intracranial contents.
J. Neurosurg. 18: 753 (1961)
- 115) RUSH B. F. jr. Effects of total circulatory standstill in profound
WILDER R. J. hypothermia.
FISHBEIN R. Surgery 50: 40 (1961)
RAVITCH M. M.
- 116) RUSS C. Metabolic and functional changes in the heart
LEE J. C. during prolonged hypothermia.
Arctic Aeromedical Laboratory-Technical Documentary
Report
AAL-TDR-64-4 (1964)
- 117) SANO M. E. A critical histopathologic study. 50 post-mortem
SMITH L. W. patients with cancer subjected to local or generalized
refrigeration compared to a similar control group
of 37 nonrefrigerated patients.
J. Lab. Clin. Med. 26: 443 (1940)
- 118) SARAJAS H. S. S. The presence of immature myeloid cells and allied
changes in the peripheral blood of dogs rendered
hypothermic, with or without subsequent rewarming.
Ann. Chir. Gynaec. Fenn. 51: 146 (1962)
- 119) SARAJAS H. S. S. Blood glucose and plasma K levels in hypothermic
dogs.
Ann. Chir. Gynaec. Fenn. 51 : 253 (1962)
- 120) SARAJAS H. S. S. Beobachtungen über die Pathologie der experimentellen
NILSSON T. E. Hypothermie beim Hund.
Langenbeck Arch. Klin. Chir. 279: 750 (1954)

- 121) SCHMIDT-NIELSEN B. Pulmonary water loss in desert rodents.
SCHMIDT-NIELSEN K. Amer. J. Physiol. 162: 31 (1950)
- 122) SCHÖNBACH G. Hämodynamische Veränderungen bei kombinierter
VEELKEN D. T. Anwendung von Herz-Lungen-Maschine und
VOSS R. Hypothermie.
THORBAN W. Thoraxchirurgie 8: 293 (1960/61)
BECKER W.
BIKFALVI A.
- 123) SCHWAB M. Die Störungen des Wasser- und Elektrolytstoff-
KÜHNS K. wechselfs.
(Springer-Verlag, Berlin/Göttingen/Heidelberg)
(1959)
- 124) SEVERINGHAUS J. W. Temperature gradients during hypothermia.
Ann. N. Y. Acad. Sci. 80: 515 (1959)
- 125) SHANES A. M. Factors in nerve functioning.
Fed. Proc. 10: 611 (1951)
- 126) SIMMONS D. H. Acid-base alterations and plasma K concentration.
AVEDON M. Amer. J. Physiol. 197: 319 (1959)
- 127) SPACH C. Action de l'hypothermie sur les teneurs en eau,
en sodium, en potassium et en chlore du plasma
et de différents organes chez le rat.
Arch. Sci. Physiol. Paris 15: 125 (1961)
- 128) SPURR G. B. Influence of prolonged hypothermia and hyper-
BARLOW G. thermia on myocardial sodium, potassium and
chloride .
Circ. Res. 7: 210 (1959)
- 129) SPURR G. B. Plasma and erythrocyte sodium, potassium, chloride
BARLOW G. and water in hypothermic and hyperthermic dogs.
Amer. J. Physiol. 197: 648 (1959)
- 130) STEWART J. M. Effect of barbiturate anesthesia on potassium
metabolism of the rabbit and dog.
Amer. J. Physiol. 163: 622 (1953)
- 131) STREICHER E. Thiocyanate space of rat brain.
Amer. J. Physiol. 201: 334 (1961)
- 132) SWAN A. G. Distribution of water between intracellular and
ELLINGTON E. E. extracellular phases in incubated tissue slices.
MILLER A. T. jr. Amer. J. Physiol. 199: 1223 (1960)

- 133) TALBOTT J. H. Hypothermia. Report of a case in which the patient
CONSOLAZIO W. V. died during therapeutic reduction of body temperature,
PECORA L. J. with metabolic and pathologic studies.
Arch. Intern. Med. (Chicago) 68: 1120 (1941)
- 134) TAYLOR I. M. Tissue water and electrolytes in an isolated perfused
HUFFINES W. D. rat's heart preparation.
YOUNG D. T. J. Appl. Physiol. 16: 95 (1961)
- 135) TENNENT D. M. A study of the water losses through the skin in the rat.
Amer. J. Physiol. 145: 436 (1946)
- 136) TERNER C. The role of glutamic acid in the transport of potassium
EGGLESTON L. V. in brain and retina.
KREBS H. A. Biochem. J. 47: 139 (1950)
- 137) THAUER R. Hypothermie.
BRENDEN W. Progress in surgery. Vol. 2, 73 (1962)
(Karger, Basel/New York)
- 138) THAUER R. Der insensible Gewichtsverlust als Funktion der Umwelt-
ZÖLLNER G. bedingungen. Der Anteil von Atmung und Haut an der
KAUFMANN W. Gesamtperspiration.
Pflüger Arch. Ges. Physiol. 260: 1 (1954)
- 139) THORN W. Stoffwechselvorgänge im Gehirn bei
PFLEIDERER G. akuter Anoxie, akuter Ischämie und in der Erholung.
FROWEIN R. A. Pflüger Arch. Ges. Physiol. 261: 334 (1955)
ROSS I.
- 140) TRAUTWEIN W. Elektrophysiologie der Herzmuskelfaser.
Ergebn. Physiol. 51: 131 (1961)
- 141) USINGER W. Überlebenszeit und maximale Lebensdauer in tiefer
Hypothermie.
Pflüger Arch. Ges. Physiol. 275: 646 (1962)
- 142) VASKU J. Ein Beitrag zur Pathophysiologie des experimentellen
MACEK V. künstlichen Winterschlafes. 2. Mitteilung: Die Reakti-
BERANEK J. vitätsveränderungen einzelner Organe während des
künstlichen Winterschlafes und nach ihm.
Z. Ges. Inn. Med. 12: 1086 (1957)
- 143) WAHLER B. E. Bestimmung von 2-20 Gamma Inulin in tierischen
Gewebe.
Hoppe-Seyler Z. Physiol. Chem.
306: 84 (1956)

- 144) WALTHER, A. Beiträge zur Lehre der thierischen Wärme.
Virchow's Archiv 25: 414 (1862)
- 145) WERZ R. von Sauerstoffmangel als Ursache des Kältetodes.
Arch. Exp. Path. Pharmacol. 202: 561 (1943)
- 146) WHITTAKER S. R. F. The apparent viscosity of blood flowing in the
WINTON F. R. isolated hindlimb of the dog, and its variation with
corpuscular concentration.
J. Physiol. (London) 78: 339 (1933)
- 147) WHITTAM R. Active transport of water, sodium, potassium and
DAVIES R. E. α -oxoglutarate by kidney-cortex slices.
Biochem. J. 55: 880 (1953)
- 148) WILDER R. J. Survival and physiologic studies with profound
RUSH B. F. hypothermia (0 to 8 °C) and
YAYCIOGLU Y. a pump-oxygenator in dogs.
RAVITCH M. M. Surgery 49: 629 (1961)
- 149) WOODBURY D. M.: Effect of acute hyponatremia on distribution of
water and electrolytes in various tissues of the rat.
Amer. J. Physiol. 185: 281 (1956)
- 150) WOODRUFF L. M. Survival of hypothermia by the dog.
Anesthesiology 2: 410 (1941)

Herrn Professor Dr. R. Zenker danke ich für die Vermittlung und Überlassung des Arbeitsplatzes an seiner Klinik.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Professor Dr. W. Brendel, der mich in die Probleme der Hypothermie einführte und meine Arbeit stets durch wertvolle Ratschläge zu fördern bereit war.

Herrn Dr. H.J. Reulen und Herrn Dr. K. Meßmer danke ich für wichtige Hinweise im Verlaufe der Arbeit und für Unterstützung bei der Durchführung der Versuche.

Ich danke den medizinisch-technischen Assistentinnen der Abteilung, die mir bei der Elektrolytmessung und bei der Anfertigung der Abbildungen halfen.

LEBENS LAUF

Ich, Christoph Müller, wurde am 19. 9. 1941 als Sohn des Augenarztes Dr. med. Otto Müller und dessen Ehefrau Erika, geb. Freiin Loeffelholz von Colberg, in München geboren, wo ich auch meine schulische Ausbildung erfuhr. Von 1947 bis 1951 besuchte ich die Volksschule an der Herrnstraße. 1951 trat ich in das humanistische Wilhelmsgymnasium ein, an dem ich 1960 das Abitur ablegte.

Das Medizinstudium begann ich im Wintersemester 1960/61 an der Ludwig-Maximilians-Universität in München, wo ich nach dem Sommersemester 1961 das Vorphysikum und im Wintersemester 1962/63 das Physikum bestand.

Im Verlauf des klinischen Studiums - ebenfalls an der Universität München - wurden Famulaturen an der Chirurgischen Universitätsklinik in München, am St. Thomas' s Hospital in London sowie in Neustadt/Weinstraße abgeleistet.

Das Staatsexamen legte ich nach dem Sommersemester 1966 ab.

